

Aivojen rakenteellinen konnektiivisuus

ADHD-aikuisilla

Tuija Tessaliina Tolonen

Pro gradu -tutkielma

Psykologia

Lääketieteellinen tiedekunta

Lokakuu 2019

Ohjaaja: Juha Salmitaival



Tiedekunta Lääketieteellinen tiedekunta		Koulutusohjelma Psykologian maisteriohjelma
Tekijä Tuija Tolonen		
Työn nimi Aivojen rakenteellinen konnektiivisuus ADHD-aikuisilla		
Oppiaine/Opintosuunta Psykologia		
Työn laji Pro gradu -tutkielma	Aika Lokakuu 2019	Sivumäärä 52
Tiivistelmä <p><i>Tavoitteet.</i> Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD) on kehityksellinen neuropsykiatrinen häiriö, jonka ydinoireita ovat tarkkaamattomuus, ylivilkkaus ja impulsiivisuus. Valtaosalla oireet jatkuvat aikuisuuteen, mutta monista haittavaikutuksistaan huolimatta aikuisiän ADHD:n tutkimus on ollut vähäistä. Nykykäsityksen mukaan ADHD-oireiden taustalla on laajoja rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia aivoalueiden muodostamissa kognitiivisiin toimintoihin kytkeytyvissä hermoverkostoissa. Rakenteellinen konnektiivisuus, joka liittyy valkeassa aineessa kulkeviin hermoratoihin, on myös alueiden välisen toiminnallisen yhteistyön taustalla. Siten sen tutkiminen on olennaista ADHD-oireiden hermostollista perustaa selvittäessä. Tämän tutkielman tavoitteena oli tarkastella ADHD-aikuisten monimutkaisia rakenteellisen konnektiivisuuden muutoksia eksploratiivisesti koko aivojen tasolla verkostomallin avulla ja lisäksi hypoteesilähtöisesti kahdessa häiriöön usein liitettyssä hermoverkostossa, dorsaalissa tarkkaavuusverkostossa ja perustilaverkostossa.</p> <p><i>Menetelmät.</i> Aivojen rakenteellista konnektiivisuutta tutkittiin diffuusiopainotteisen magneettikuvauksen avulla, ja konnektiivisuuden voimakkuutta verrattiin ADHD-aikuisten (n = 39) ja terveiden verrokkien (n = 18) välillä. Koko aivojen konnektiivisuutta tarkasteltiin <i>Network-based statistics</i> -menetelmällä etsien rakenteelliselta konnektiivisuudeltaan ryhmien välillä eroavia verkostoja. Dorsaalisen tarkkaavuusverkoston ja perustilaverkoston konnektiivisuutta tutkittiin vertaamalla niiden sisäistä ja välistä rakenteellista konnektiivisuutta ryhmien välillä. Lisäksi tutkittiin verkostojen rakenteellisen konnektiivisuuden yhteyttä ADHD-oireiden määrään ja jatkuvan tarkkaavuuden tehtävässä suoriutumiseen.</p> <p><i>Tulokset ja johtopäätökset.</i> ADHD-ryhmällä havaittiin lähes tilastollisesti merkitsevästi verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta kahdessa verkostossa, jotka kattoivat laajasti aivojen lateraali- ja mediaalialueita ja pikkuaivot. Lisäksi dorsaalisen tarkkaavuusverkoston rakenteellinen konnektiivisuus oli ADHD-ryhmällä verrokkeja heikompaa. Heikompi konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin ADHD-oireisiin ja huonompaan suoriutumiseen jatkuvan tarkkaavuuden tehtävässä. Suurin osa koko aivojen analyysissä löydettyistä ryhmien välillä eroavista yhteyksistä oli eri hermoverkostojen, erityisesti frontoparietaaliverkoston, perustilaverkoston, somatomotorisen ja visuaalisen verkoston välisiä. Tulosten perusteella verkostomallit soveltuvat aikuisten ADHD-oireiden ja heikon tehtäväsuoriutumisen taustalla olevien rakenteellisen konnektiivisuuden muutosten tutkimiseen.</p>		
Avainsanat ADHD, rakenteellinen konnektiivisuus, hermoverkostot, dorsaalinen tarkkaavuusverkosto, perustilaverkosto, koko aivojen konnektiivisuus		
Ohjaaja Juha Salmitaival		
Säilytyspaikka Helsingin yliopiston kirjasto, E-thesis -järjestelmä ethesis.helsinki.fi		
Muita tietoja		



Faculty Faculty of Medicine		Degree Programme Master's programme in Psychology	
Author Tuija Tolonen			
Title Structural connectivity in adults with ADHD			
Subject/Study track Psychology			
Level Master's thesis	Month and year October 2019	Number of pages 52	
<p>Abstract</p> <p><i>Objectives.</i> ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder) is a neurodevelopmental disorder characterised by inattention, hyperactivity and impulsivity. In majority of the cases, these symptoms persist into adulthood, but research from adult ADHD is lacking despite the many negative impacts it has on everyday life. Nowadays ADHD symptoms are seen to arise from structural and functional changes in multiple brain networks. Structural connectivity between brain regions also forms a basis for their functional co-operation. Studying structural connectivity is therefore essential for understanding the neural basis of adult ADHD. The aim of this thesis was to study the complex structural connectivity changes in adults with ADHD. Connectivity was studied exploratively by using a whole-brain approach and in addition in two networks often related to ADHD, dorsal attention network (DAN) and default mode network (DMN).</p> <p><i>Methods.</i> Structural brain connectivity was measured with diffusion weighted magnetic resonance imaging and connectivity strength was compared between adults with ADHD (n = 39) and healthy controls (n = 18). Whole-brain connectivity was studied with <i>Network-based statistics</i> to find networks that differed in structural connectivity between groups. In addition, structural connectivity within and between DAN and DMN was compared between groups. We also studied how connectivity strength in the networks was related to ADHD symptoms and to performance in a continuous performance test.</p> <p><i>Results and conclusions.</i> Adults with ADHD had almost statistically significant decreased structural connectivity in two large-scale networks connecting multiple lateral and medial cerebral brain regions and cerebellum. In addition, the ADHD group had decreased structural connectivity in the left-sided DAN. Decreased connectivity was associated with more ADHD symptoms and worse performance in the continuous performance test. Most of the connections distinguishing ADHD participants from healthy controls in the whole-brain analysis were between different brain networks, not within these networks. These networks included the frontoparietal, DMN, visual and somatomotor networks. Results suggest that whole-brain approaches can be used to study structural connectivity changes related to the symptoms and weaker task performance in adult ADHD.</p>			
Keywords ADHD, structural connectivity, brain networks, dorsal attention network, default mode network, whole-brain connectivity			
Supervisor Juha Salmitaival			
Where deposited University of Helsinki library, E-thesis ethesis.helsinki.fi			
Additional information			

Esipuhe

Tutkielman aineisto on kerätty osana Åbo Akademin BrainTrain -tutkimushanketta. Haluan kiittää tutkimuksen johtajaa Matti Lainetta ja kaikkia aineiston keruussa mukana olleita. Kiitos myös Viljami Salmelalle avusta Matlabin kanssa ja Regina García Velázquezille neuvoista tilastollisissa menetelmissä. Special thanks to Alexander Leemans for an opportunity to consult you about tractography quality check. Thanks to Enrico Glerean for sharing your thoughts about pros and cons of different network analysis methods. Ennen kaikkea lämpimät kiitokset ohjaajalleni Juha Salmitaipaleelle kärsivällisyydestä, kannustuksesta, hyvistä neuvoista ja kriittisistä kommenteista pitkin matkaa.

Sisällysluettelo

Johdanto.....	6
Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD).....	6
ADHD:hen liitetyt hermostolliset muutokset.....	7
Aivojen rakenteen ja toiminnan tutkiminen.....	8
Muutokset tunnetuissa hermoverkostoissa.....	9
Koko aivojen rakenteellisen konnektiivisuuden muutokset.....	13
Tutkimuskysymykset.....	15
Koko aivojen rakenteellinen konnektiivisuus.....	15
Ennalta määritettyjen hermoverkostojen rakenteellinen konnektiivisuus.....	15
Rakenteellisen konnektiivisuuden yhteys ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen.....	16
Menetelmät.....	17
Koehenkilöt.....	17
Taustamuuttujat.....	17
Magneettikuvaus.....	18
Diffuusiopainotteisten kuvien esikäsittely ja hermoratakartoitus.....	20
Rakenteellisten verkostojen muodostaminen.....	21
Tilastolliset analyysit.....	22
Koko aivojen konnektiivisuus.....	22
Ennalta määritetyt hermoverkostot.....	23
Rakenteellisen konnektiivisuuden yhteys ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen.....	24
Tulokset.....	25
Koko aivojen konnektiivisuus.....	25
1) Ratayhteyksien lukumäärällä painotettu verkosto.....	25
2) Tiheyspainokertoimella painotettu verkosto.....	27
Ennalta määritetyt hermoverkostot.....	28
Pohdinta.....	29
Päätulokset.....	29
Koko aivojen konnektiivisuus.....	30
Ennalta määritetyt hermoverkostot.....	33
Tutkielman rajoitteet.....	34
Johtopäätökset.....	36
Lähteet.....	37
Liitteet.....	46

Johdanto

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) on kehityksellinen neuropsykiatrinen häiriö, jonka ydinoireita ovat tarkkaamattomuus, ylivilkkaus ja impulsiivisuus (American Psychiatric Association, 2013). Diagnoosin asettamiseksi oireiden tulee olla poikkeavia henkilön kehitystasoon nähden sekä ilmetä useissa eri tilanteissa ja ympäristöissä. ADHD:n voi jakaa oireiden perusteella kolmeen alaluokkaan: ainoastaan tarkkaamattomuus, ainoastaan ylivilkkaus/impulsiivisuus tai molemmat (American Psychiatric Association, 2013), mutta Suomessa kliinisessä käytössä olevassa Maailman terveysjärjestön tautiluokituksessa tällaista jakoa ei tehdä (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2012).

Tarkkaamattomuus, eli ongelmat tarkkaavuuden kohdentamisessa, ylläpitämisessä ja siirtämisessä, on yksi ADHD:n perusoireista. ADHD on yhteydessä erityisesti vaikeuksiin tarkkaavuuden jatkuvassa ylläpitämisessä (Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone & Pennington, 2005). Tarkkaamattomuuden lisäksi häiriöön liittyy usein ongelmia myös toiminnanohjauksessa, kuten inhibitiossa eli häiritsevien ulkoisten ärsykkeiden ja sisäisten impulssien vastustamisessa, toiminnan joustavassa vaihtamisessa, toimintojen suunnittelussa ja työmuistissa (Martinussen, Hayden, Hogg-Johnson & Tannock, 2005; Willcutt ym., 2005). Toiminnanohjauksen ja tarkkaavuuden ongelmat eivät kuitenkaan yksistään selitä häiriölle tyypillisiä oireita, eikä niitä edes esiinny kaikilla joilla on ADHD (Willcutt ym., 2005). ADHD on usein yhteydessä myös tunteiden ja impulssien säätelyn vaikeuksiin (Corbisiero, Mörsstedt, Bitto & Stieglitz, 2017), sekä joskus myös aistitiedon käsittelyn ja yhdistämisen ongelmiin (Ghanizadeh, 2011). Tarkkaan määriteltävistä oireistaan huolimatta häiriön kliininen kuva vaihtelee suurestikin ihmisestä toiseen (Thapar & Cooper, 2016).

ADHD on yleinen häiriö sekä lapsilla että aikuisilla. Arviot sen maailmanlaajuisesta esiintymisestä lapsilla ja nuorilla vaihtelevat 3,4–7,2 % välillä (Polanczyk, Salum, Sugaya, Caye & Rohde, 2015; Thomas, Sanders, Doust, Beller & Glasziou, 2015). Häiriö alkaa lapsuudessa, mutta noin 65 %:lla lapsena diagnosoiduista on toimintakykyä haittaavia oireita vielä aikuisenakin (Faraone, Biederman & Mick, 2006), ja aikuisiän ADHD:n esiintyvyyden väestössä on arvioitu olevan noin 2,5 % (Simon, Czobor, Bálint, Mészáros & Bitter, 2009). Lasten ja aikuisten oirekuva eroaa toisistaan hieman, ja aikuisuuteen säilyvät huomattavasti useammin tarkkaamattomuusoireet kuin ylivilkkaus/impulsiivisuusoireet (Kessler ym., 2010).

ADHD:n synnylle ei ole vain yhtä selittävää tekijää, vaan monet perintö- ja ympäristötekijät sekä niiden yhteisvaikutukset kasvattavat häiriöriskiä (Thapar & Cooper, 2016). ADHD on yksi perinnöllisimmistä psykiatrisista häiriöistä: sen perinnöllisyysasteen on arvioitu

olevan jopa 76 %, ja diagnoosin saaneen henkilön sisaruksilla on jopa 8–10-kertaisesti muuta väestöä suurempi todennäköisyys tulla itse diagnosoiduksi (Chen ym., 2017; Faraone ym., 2005). Tutkimuksissa on löydetty useita ADHD-riskiä kasvattavia ehdokasgeenejä, jotka liittyvät yleisimmin dopaminergiseen, noradrenergiseen tai serotonergiseen järjestelmään (Faraone ym., 2005; Gallo & Posner, 2016; Wu, Xiao, Sun, Zou & Zhu, 2012). Perinnöllisten tekijöiden lisäksi ADHD-riskiä kasvattaa muun muassa raskausaikaan liittyvät tekijät, kuten hyvin pieni syntymäpaino, hyvin aikainen syntymä sekä äidin raskaudenaikainen tupakointi, alkoholin- ja huumeidenkäyttö ja stressi (Franz ym., 2018; Han ym., 2015; Joelsson ym., 2016; Li, Olsen, Vestergaard & Obel, 2010; Nygaard, Slinning, Moe & Walhovd, 2016).

Nykykäsityksen mukaan ADHD-oireet johtuvat laaja-alaisista muutoksista aivoissa. Näiden muutosten taustalla on useita perintö- ja ympäristötekijöitä, jotka vaikuttavat suuresti aivojen muovautumiseen raskauden ja lapsuuden aikana. Dopamiinin on esimerkiksi havaittu olevan olennainen tekijä kehityksenaikaisen synaptisen muokkautuvuuden säätelyssä, ja dopamiinisäätelyn häiriintyminen aiheuttaa kehittyvissä aivoissa laajoja muutoksia alueiden välisissä yhteyksissä ja alueiden toiminnassa (ks. esim. Liston, Cohen, Teslovich, Levenson & Casey, 2011 ja Kasperek, Theiner & Filova, 2015). Lisäksi jotkin ADHD:hen yhdistetyt ympäristötekijät, kuten raskaudenaikainen stressi, on liitetty muutoksiin muun muassa hermosolujen tuojahaarakkeissa (ks. Kasperek ym., 2015).

Valtaosa ADHD-tutkimuksesta on keskittynyt lapsiin, ja aikuisten tutkimus on vähäisempää huolimatta häiriön monista haittavaikutuksista vielä aikuisiälläkin. Aikuisilla ADHD on yhteydessä moniin negatiivisiin taloudellisiin, sosiaalisiin ja koulutuksellisiin seurauksiin (Klein ym., 2012), ja siihen liittyy suuri yhteissairastavuus esimerkiksi masennus- ahdistuneisuus- ja päihdehäiriöiden kanssa (Solberg ym., 2018). Aikuisten ADHD:n oireiden erilaiset ilmenemismuodot ja erityisesti niiden taustalla olevat hermostolliset tekijät ovat kuitenkin vielä pitkälti tuntemattomia. Löydöksiä lasten ADHD:sta ei voi suoraan yleistää aikuisiin eroavan oirekuvan ja aivoissa tapahtuvan normaalin kypsymisen vuoksi. Tämän vuoksi aikuisiän ADHD:n ymmärtämiseksi juuri aikuisten hermostollisten muutosten selvittäminen on tärkeää.

ADHD:hen liitetyt hermostolliset muutokset

ADHD on liitetty monenlaisiin muutoksiin aivojen toiminnassa ja rakenteessa. Rakenteellisia muutoksia on havaittu sekä harmaassa aineessa (hermosolujen solukeskuksista ja tuojahaarakkeista koostuva massa), jossa tieto kulkee paikallisesti hermosolusta toiseen, että valkeassa aineessa (pitkistä hermosolujen myelinisoituneista viejäharakkeista muodostuvat kimput), jota pitkin tieto kulkee aivoalueiden välillä. Yhdessä harmaa ja valkea aine muodostavat monimukaisia

hermoverkostoja, jotka ovat kytkeytyneet kaikkiin tunnettuihin kognitiivisiin toimintoihin. ADHD, kuten muutkin aivojen kehityksen häiriöt, on yhteydessä monimutkaisiin muutoksiin näissä verkostoissa (Kasperek ym., 2015).

Aivojen rakenteen ja toiminnan tutkiminen

Yksi yleisimpiä menetelmiä aivojen rakenteen ja toiminnan tutkimiseen on magneettikuvaus. Se on kajoamaton aivojen kuvantamismenetelmä, jolla on hyvä paikkatarkkuus ja kohtuullinen aikatarkkuus. Valkeaa ainetta tutkitaan magneettikuvauksella mittaamalla kudosten sisältämien vesimolekyylien satunnaista liikettä eli diffuusiota (Le Bihan ym., 2001). Diffundoituminen on nopeampaa aivosolujen viejähaarakkeiden suuntaisesti kuin muihin suuntiin, joten sen suuntaa ja nopeutta mittaamalla voidaan mallintaa valkean aineen rakenteita kolmiulotteisesti ja tarkastella niiden hienorakennetta. Hienorakennetta tutkitaan muun muassa mittaamalla diffuusion yhdensuuntaisuutta eli fraktionaalista anisotropiaa (FA), joka kertoo esimerkiksi viejähaarakkeiden tiheydestä ja myelinisaatiosta (Jones, Knösche & Turner, 2013). Kudoksen hienorakenteen lisäksi diffuusiopainotetulla magneettikuvauksella voidaan tarkastella alueiden välisten ratayhteyksien määrää, jonka voi ajatella kertovan yhteyden voimakkuudesta (Jones ym., 2013). Ratayhteyksien määrä on makrotason aineistoon perustuva suhteellinen mitta, eikä se siten kerro esimerkiksi hermokimpun viejähaarakkeiden lukumäärästä. FA ja ratayhteyksien määrä eivät ole toisistaan täysin erillisiä mittoja, sillä ratayhteyksien määrittäminen perustuu osittain kudoksen anisotropia-asteeseen. Valkean aineen ominaisuuksia voidaan tutkia paikallisesti (tietyillä alueilla tai tiettyjen alueiden välillä; ns. *region of interest* eli ROI-analyysit) tai koko pään alueelta (kaikissa aineiston vokseleissa eli kolmiulotteisissa pikseleissä tai kaikkien määritettyjen aivoalueiden välillä). Valkean aineen lisäksi magneettikuvauksella voidaan erottaa harmaa aine sitä ympäröivistä kudoksista, kuten valkeasta aineesta, jolloin voidaan tutkia muun muassa sen tilavuutta, poimuttuneisuutta tai kuorikerroksen paksuutta. Lisäksi magneettikuvausta voidaan hyödyntää aivojen toiminnan tutkimisessa joko henkilön suorittaessa jotain tehtävää, jolloin saadaan tietoa eri aivoalueiden osallistumisesta tiettyihin tiedonkäsittelyn prosesseihin, tai levossa, jolloin tavoitetaan aivojen spontaania aktivaatiota.

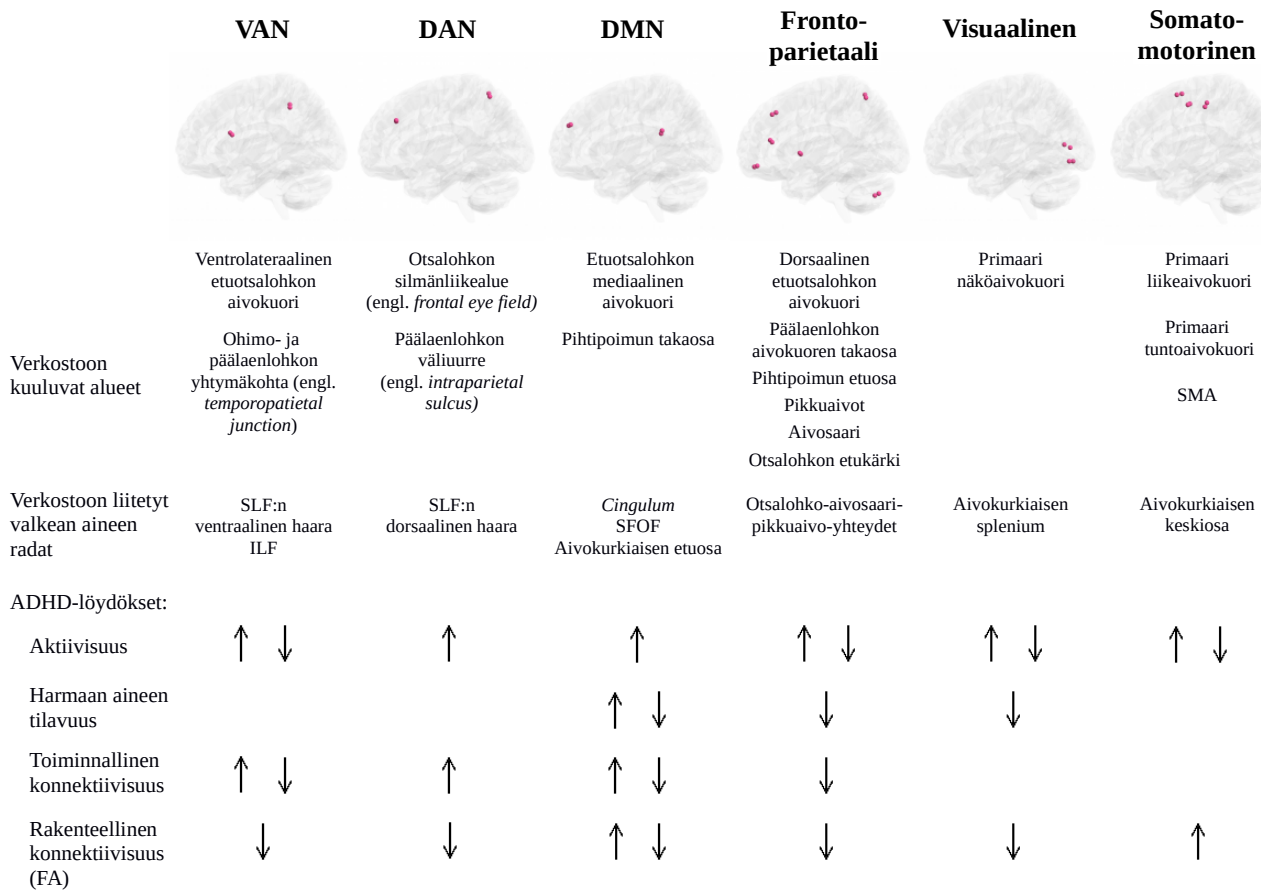
Kognitiivisten toimintojen tutkimus keskittyy yhä enemmän yksittäisten alueiden sijaan alueiden välisen yhteistyön tarkasteluun. Aivoalueiden rooli tiedonkäsittelyssä liittyy osittain siihen, mihin muihin alueisiin ne ovat yhteydessä eli minkälaisia hermoverkostoja alueet yhdessä muodostavat. Hermoverkostojen tutkimukseen liittyy olennaisesti ajatus aivojen rakenteellisesta ja toiminnallisesta konnektiivisuudesta (tarkempaa kuvausta varten ks. esim. Fornito, Zalesky & Breakspear, 2013). Rakenteellisella konnektiivisuudella viitataan aivoalueita yhdistävään valkeaan aineeseen ja sen ominaisuuksiin, kuten FA:aan tai ratayhteyksien määrään, vaikkakin näin

suoraviivainen tulkinta esimerkiksi FA:sta konnektiivisuuden mittana on ongelmallista (ks. Jones ym., 2013). Toiminnallisella konnektiivisuudella taas tarkoitetaan erillisten aivoalueiden samanaikaista aktivaatiota levossa tai tehtävän aikana, ja sen ajatellaan kertovan alueiden välisestä yhteistyöstä. Toiminnallisen konnektiivisuuden taustalla ajatellaan yleensä olevan jonkinlaista rakenteellista konnektiivisuutta, ja alueiden välinen rakenteellinen konnektiivisuus ennustaa vahvasti myös niiden toiminnallista konnektiivisuutta (Bullmore & Sporns, 2009; Wang, Dai, Gong, Zhou & He, 2015). Siten rakenteellista konnektiivisuutta tutkimalla voidaan saada lisätietoa alueiden välisen toiminnallisen yhteistyön perustasta. Hermoverkoston tutkiminen on olennaista erityisesti ADHD:n kaltaisissa häiriöissä, joissa oireiden nähdään johtuvan kehityksellisistä muutoksista usean eri aivoalueen muodostamissa verkostoissa (Kasperek ym., 2015).

Muutokset tunnetuissa hermoverkostoissa

Edellä kuvatuilla menetelmillä ADHD:ssa on havaittu monia toiminnallisia ja harmaan aineen muutoksia muun muassa tyvitumakkeiden eri osissa, pihtipoimussa, aivosaaressa, pikkuaivoissa ja monilla otsa- päälaen- ohimo- ja takaraivolohkon kuorikerroksen alueilla (Cortese ym., 2012; Frodl & Skokauskas, 2012; Hart, Radua, Mataix & Rubia, 2013; Norman ym., 2016; Nakao, Radua, Rubia & Mataix-Cols, 2011; Valera, Faraone, Murray & Seidman, 2007). Lisäksi häiriöön on liitetty valkean aineen muutoksia monissa suurissa aivolohkoja yhdistävissä, aivolohkojen sisäisissä ja kuorikerrokset syvempiin aivojen rakenteisiin yhdistävissä hermokimpuissa (Aoki, Cortese & Castellanos, 2018; Chen ym., 2016; van Ewijk, Heslenfeld, Zwiers, Buitelaar & Oosterlaan, 2012). ADHD-löydösten alueet ovat pääsääntöisesti osia tunnetuista hermoverkostoista, joiden toiminta liittyy häiriölle tyypillisiin vaikeuksiin. Hermoverkoston konnektiivisuutta ADHD:ssa on tutkittu jonkin verran, mutta tutkimus on keskittynyt niiden toiminnalliseen konnektiivisuuteen, eikä suoraa tutkimusta verkoston rakenteellisesta konnektiivisuudesta ole juurikaan tehty. Verkoston taustalla on kuitenkin havaittu useita valkean aineen ratoja, joissa on vokselitason analyyseissä löydetty muutoksia myös ADHD:hen liittyen. Olennaisimmat tutkimuslöydökset on koottu Kuvaan 1.

Ventraalinen tarkkaavuusverkosto (engl. *ventral attention network* VAN) vastaa tarkkaavuuden automaattisesta siirtymisestä merkitykselliseen informaatioon silloin, kun potentiaalisesti tärkeä ärsyke tarkkaavuuden ulkopuolella vetää huomion puoleensa (Vossell, Geng & Fink, 2014). Tulokset VAN:n toiminnallisista muutoksista ADHD:ssa ovat vaihtelevia (Cortese ym., 2012; McCarthy ym., 2013; Norman ym., 2016; Sidlauskaite, Sonuga-Barke, Roeyers & Wieresma, 2016). Verkoston alueita yhdistävissä valkean aineen radoissa (Chen ym., 2016; van den Heuvel, Mandl, Kahn & Hulshoff Pol, 2009; de Schotten ym., 2011) on sen sijaan



Kuva 1. Hermoverkostojen olennaisimmat ADHD-löydökset. SLF = *superior longitudinal fasciculus*, ILF = *inferior longitudinal fasciculus*, SFOF = *superior fronto-occipital fasciculus*, SMA = *supplementary motor area*, täydentävä liikeaivokuori

säännönmukaisesti havaittu pienempää FA:aa niillä, joilla on ADHD (Aoki ym., 2018; Chen ym., 2016; van Ewijk ym., 2012; Kasperek ym., 2015). VAN:n aliaktiivisuuden on ajateltu liittyvän vaikeuksiin ympäristön säännöllisyyksien ja epäsäännöllisyyksien havaitsemisessa (Cortese ym., 2012); samoin sen heikompi rakenteellinen konnektiivisuus voi liittyä vaikeuksiin havainnoida ympäristön tapahtumia ja huomata siinä merkityksellisiä muutoksia.

Dorsaalinen tarkkaavuusverkosto (engl. *dorsal attention network* DAN) liittyy erityisesti tarkkaavuuden ylhäältä alas suuntautuvaan säätelyyn, jossa tarkkaavuutta suunnataan aktiivisesti toiminnan päämäärän kannalta olennaisiin ympäristön piirteisiin (Vossel ym., 2014). DAN:n muutoksia on havaittu lähinnä ADHD-aikuisilla, joilla siinä on löydetty yliaktiivisuutta ja vahvempaa toiminnallista konnektiivisuutta (Cortese ym., 2012; McCarthy ym., 2013; Sidlauskaita ym., 2016). Tämän ehkä epäintuitiivisenkin tuloksen voi ajatella kertovan ADHD-aikuisille kehittyneistä mekanismeista, joiden avulla kompensoidaan herkkää tarkkaavuuden häiriintymistä (Cortese ym., 2012). Toisaalta verkostoon liitetyissä valkean aineen rakenteissa (van den Heuvel ym., 2009; de Schotten ym., 2011) on havaittu lähinnä heikompa FA:aa sekä ADHD-lapsilla että

-aikuisilla (van Ewijk ym., 2012; Kasperek ym., 2015). DAN:n heikompi rakenteellinen konnektiivisuus voi liittyä häiriölle tyypillisiin vaikeuksiin tarkkaavuuden siirtämisessä ja ylläpitämisessä.

Perustilaverkosto (engl. *default mode network* DMN) on niin sanotusti tehtävänegatiivinen verkosto, joka on yleensä aktiivinen levon aikana ja hiljentyä tehtäväsuuntautuneen toiminnan aikana (Buckner, Andrews-Hanna & Schacter, 2008). Sen aktiivisuus levossa liittyy muun muassa ajatusten vaelteluun (Buckner ym., 2008). Verkoston aktivoituminen tehtäväsuuntautuneen toiminnan aikana on toistuvasti liitetty tarkkaavuuden hetkelliseen katkeamiseen (Buckner ym., 2008). Onkin esitetty, että DMN:n yliaktiivisuus yhdessä tehtävien aikana aktivoituvien verkostojen aliaktiivisuuden kanssa on yksi olennainen ADHD-oireita selittävä tekijä (Rubia ym., 2014). DMN on yhdistetty ADHD:hen usein, mutta tulokset sen toiminnallisista ja harmaan aineen muutoksista ovat ristiriitaisia (Castellanos ym., 2008; Cortese ym., 2012; Nakao ym., 2011; Norman ym., 2016; McCarthy ym., 2013; Sidlauskaitė ym., 2016; Sripada ym., 2014; Uddin ym., 2008). Verkostoon on liitetty useita valkean aineen rakenteita (van den Heuvel ym., 2009), joiden rakenteellinen konnektiivisuus on vahvasti yhteydessä verkoston toiminnalliseen konnektiivisuuteen (ks. Wang ym., 2015). ADHD:ssa DMN:n rakenteellisesta konnektiivisuudesta on kuitenkin saatu ristiriitaisia tuloksia, ja sen eri rakenteista on löydetty sekä pienempää että suurempaa FA:aa (Aoki ym., 2018; Chen ym., 2016). Verkoston vahvempi rakenteellinen konnektiivisuus voisi selittää siinä usein havaittua yliaktiivisuutta ja siten häiriölle tyypillistä herkkää tarkkaavuuden häiriintymistä.

Edellisten lisäksi ADHD:ssa on havaittu muutoksia myös muissa hermoverkostoissa, kuten frontoparietaaliverkostossa, somatomotorisessa ja visuaalisessa verkostossa (Cortese ym., 2012). Frontoparietaaliverkosto (Seeley ym., 2007; Yeo ym., 2011) liittyy päämääräsuuntautuneeseen toiminnanohjaukseen sekä ulkoisen informaation ja sisäisten representaatioiden yhdistämiseen (Menon, 2011). Tulokset verkoston muutoksista ADHD:ssa ovat hyvin yhdenmukaisia, viitaten aliaktiivisuuteen, vähentyneeseen harmaan aineen tilavuuteen sekä heikompaan toiminnalliseen ja rakenteelliseen konnektiivisuuteen (Cortese ym., 2012; van Ewijk ym., 2012; Frodl & Skokauskas, 2012; Hart ym., 2013; Norman ym., 2016; Tao ym., 2017; Zhan, Liu, Wu, Gao & Li, 2017), mikä kuvastaa ADHD:hen liitettyjä toiminnanohjauksen vaikeuksia. Somatomotorinen ja visuaalinen verkosto (Yeo ym., 2011) vastaavat primaarista näön ja tunnon aistihavainnoinnista ja liikkeiden suunnittelusta. Verkostojen toiminnan ja harmaan aineen tilavuuden muutoksista ADHD:ssa on monenlaisia tuloksia (Cortese ym., 2012; Hart ym., 2013; Norman ym., 2016). Visuaaliseen verkostoon liitettyissä valkean aineen radoissa (van den Heuvel ym., 2009) on kuitenkin ADHD:ssa havaittu pääsääntöisesti pienempää FA:aa (Chen ym., 2016),

mikä mahdollisesti kytkeytyy näönvaraisen havainnoinnin vaikeuksiin. Motoriseen verkostoon yhdistetyissä valkean aineen rakenteissa (van den Heuvel ym., 2009) taas on havaittu suurempaa FA:aa ADHD:hen liittyen (Aoki ym., 2018), mikä saattaa liittyä häiriölle ominaiseen ylivilkkauteen.

Yksittäisten verkostojen epänormaalin toiminnan lisäksi ADHD:hen on yhdistetty muutoksia verkostojen välisessä yhteistyössä. Eniten näyttöä on DMN:n ja frontoparietaaliverkoston välillä yleensä esiintyvän negatiivisen yhteisvaihtelun poikkeavuudesta ja verkostojen välisestä heikommasta toiminnallisesta konnektiivisuudesta (Castellanos ym., 2008; Hoekzema ym., 2014; Tao ym., 2017). Tämä voi kertoa siitä, että DMN häiritsee tehtäväsuuntautuneen toiminnan aikana aktivoituvien verkostojen toimintaa, ja siten selittää verkoston roolia tarkkaavuuden hetkellisessä katkeamisessa. ADHD-lapsilla on lisäksi havaittu heikompaa toiminnallista konnektiivisuutta DMN:n yhteyksissä VAN:ään ja visuaaliseen verkostoon (Sripada ym., 2014), sekä frontoparietaaliverkoston ja visuaalisen verkoston välillä (Zhan ym., 2017). ADHD-aikuisilla taas on havaittu vahvempaa toiminnallista konnektiivisuutta VAN:n ja DAN:n välillä, mikä voi kertoa siitä, etteivät nämä normaalisti melko itsenäiset tarkkaavuusverkostot ole kunnolla erilliset ADHD:ssa (Sidlauskaite ym., 2016). Siten ne voivat häiritä toistensa toimintaa, mikä voi johtaa esimerkiksi tarkkaavuuden häiriintymiseen (Sidlauskaite ym., 2016).

Kokonaisuudessaan tämänhetkisen tutkimuksen perusteella ADHD-oireita selittää monen hermoverkoston epänormaali toiminta ja niiden välisen yhteistyön häiriintyminen. Verkostojen rakenteellisen konnektiivisuuden muutoksista ADHD:ssa tiedetään kuitenkin lähinnä epäsuorasti, sillä vokselitason analyysistä on hankalaa tehdä päätelmiä juuri tiettyjen alueiden välisistä konnektiivisuuden muutoksista. ROI-analyysit hermoverkostojen alueiden välisestä rakenteellisesta konnektiivisuudesta voisivat antaa lisätietoa niiden rakenteellisista muutoksista ADHD:ssa ja havaittujen toiminnallisten muutosten perustasta. Moninaiset valkean aineen muutokset viittaavat lisäksi siihen, että rakenteellisen konnektiivisuuden muutoksia ADHD:ssa esiintyy laajoissa verkostoissa useiden alueiden välillä, mutta vokselitason analyysillä ei saada selville, minkä alueiden välisistä yhteyksistä muodostuvien verkostojen muutokset ovat ADHD-oireiden kannalta olennaisimpia. Lisäksi suurin osa tutkimuksista on tehty lapsilla. Vaikka esimerkiksi valkean aineen muutokset ovat suurelta osin samankaltaisia ADHD-aikuisilla ja -lapsilla (ks. Kasperek ym., 2015 ja Rubia, Alegria & Brinson, 2014), on ADHD-aikuisilla usein havaittu kokonaisuudessaan vähemmän hermostollisia muutoksia kuin lapsilla (Kasperek ym., 2015; Rubia ym., 2014; Frodl & Skokauskas, 2012; Nakao ym., 2011). Tämän on ajateltu kertovan ADHD:n hermostollisten muutosten jonkinasteisesta normalisoitumisesta aikuistumisen myötä, minkä vuoksi lapsilla löydettyjä muutoksia ei voida suoraan yleistää koskemaan myös aikuisia.

Koko aivojen rakenteellisen konnektiivisuuden muutokset

Yksittäisten verkostojen lisäksi aivojen konnektiivisuutta voidaan tutkia verkostomalleilla, joissa aivot jaetaan alueisiin ja tutkitaan kaikkien alueiden välisten yhteyksien muodostamaa verkostoa kokonaisuudessaan (ks. esim. Fornito ym., 2013). Menetelmien avulla pyritään mallintamaan aivojen monimutkaisia konnektiivisuuden verkostoja ja siten hahmottamaan useamman alueen välistä tiedonkäsittelyä aineistolähtöisesti ja ilman tarkkoja hypoteeseja eli eksploratiivisesti. ADHD:ssa koko aivojen rakenteellisen konnektiivisuuden tutkiminen voi selventää, minkä alueiden väliset muutokset ovat keskeisimmin oireiden taustalla. Lisäksi menetelmät voivat kertoa laajoista hermoverkostojen sisäisistä ja välisistä konnektiivisuuden muutoksista. Yksi tapa koko aivojen konnektiivisuuden tutkimiseen on etsiä useamman alueen välisistä yhteyksistä koostuvia verkostoja, joiden rakenteellinen konnektiivisuus eroaa eri ryhmien välillä. Lisäksi voidaan laskea verkkoteoriaan (engl. *graph theory*) perustuvia tunnuslukuja globaalista (eri alueita yhdistävästä) tai paikallisesta (yhden alueen yhteyksiä muihin alueisiin kuvaavasta) konnektiivisuudesta.

Verkostomalleihin perustuvia rakenteellisen konnektiivisuuden tutkimuksia on tehty ADHD:ssa vain vähän, ja niistäkin suurin osa lapsilla. Yhdessä tutkimuksessa (Cao ym., 2013) ADHD-lapsilla havaittiin heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta lähinnä otsalohkoihin keskittyvässä verkostossa, jossa oli mukana frontoparietaaliverkoston ja somatomotorisen verkoston alueita. Verkoston heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli myös yhteydessä vaikeampiin tarkkaamattomuusoireisiin. Toisessa tutkimuksessa (Hong ym., 2014) ADHD-lapsilla löydettiin heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta laajassa otsalohkot, takaraivolohkot, tyvitumakkeet ja pikkuaivot käsittävässä verkostossa, jossa oli mukana osia frontoparietaaliverkostosta, visuaalisesta verkostosta ja somatomotorisesta verkostosta. Yhteyksien heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli yhteydessä huonompaan suoriutumiseen inhibitiota ja jatkuvaa tarkkaavuutta vaativassa tehtävässä. ADHD-lapsilla on havaittu heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta myös paikallisesti monilla vasemmanpuoleisilla pääläen- otsa- ja takaraivolohkon alueilla (Cao ym., 2013), jotka ovat osia muun muassa somatomotorisesta ja frontoparietaaliverkostosta. Näiden tutkimusten perusteella ADHD-lapsilla on rakenteellisen konnektiivisuuden heikkenemiä laajasti eri puolilla aivoja. Samaan suuntaan viittaavat tutkimukset, joissa ADHD-lapsilla on havaittu globaalin rakenteellisen konnektiivisuuden eli erillisten alueiden välisen tiedonkäsittelyn heikkenemää (Beare ym., 2016; Cao ym., 2013). Samoilla menetelmillä on myös toiminnallisessa konnektiivisuudessa tavattu heikkenemää ADHD-lapsilla ja nuorilla aikuisilla (Cocchi ym., 2012; Tao ym., 2017; Zhan ym., 2017).

Heikomman konnektiivisuuden lisäksi ADHD-lapsilla on havaittu vahvempaa rakenteellista konnektiivisuutta orbitofrontaalialueiden ja aivojuovion välillä (Cao ym., 2013) sekä

useita otsalohkon alueita, pihtipoimun, tyvitumakkeet, takaraivolohkon, ohimolohkon ja pääläenlohkon alueita yhdistävässä verkostossa (Beare ym., 2016). Myös vahvempi rakenteellinen konnektiivisuus on yhdistetty ADHD-oireisiin: orbitofrontaalialueiden ja aivojuovion välinen vahvempi konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin ylivilkkaus/impulsiivisuusoireisiin (Cao ym., 2013), ja laajan verkoston vahvempi rakenteellinen konnektiivisuus suurempaan ADHD-oireiden määrään (Beare ym., 2016). Yksittäisillä alueilla vahvempaa rakenteellista konnektiivisuutta on löydetty vasemmanpuoleisilla takaraivolohkon mediaalialueilla (Beare ym., 2016), joka on osa visuaalista verkostoa. ADHD-lapsilla on havaittu myös yleisesti vahvempaa paikallista konnektiivisuutta (Beare ym., 2016; Cao ym., 2013). Paikallisen tiedonkäsittelyn vahvuudet ja globaalin tiedonkäsittelyn heikkoudet viittaavat yhdessä siihen, että ADHD-lapsilla erillisten alueiden tiedonkäsittelyn yhdistäminen ei ole yhtä tehokasta kuin muilla ikätason lapsilla. Yleensä kehityksen myötä paikallinen tiedonkäsittely vähenee ja globaalin tiedonkäsittelyn rooli kasvaa, joten tulokset voivat viitata aivojen hitaampaan kehittymiseen ADHD-lapsilla (Beare ym., 2016). Näiden tutkimusten lisäksi yhdessä tutkimuksessa ei havaittu mitään eroja rakenteellisessa konnektiivisuudessa ADHD-lasten ja verrokkien välillä (Bos ym., 2017).

ADHD-aikuisilla aivojen rakenteellista konnektiivisuutta verkostomenetelmin on kirjoittajan tietojen mukaan tutkittu vain yhdessä tutkimuksessa. Tutkijat havaitsivat ADHD-aikuisilla heikompa paikallista konnektiivisuutta vasemmanpuoleisessa takaraivolohkossa, supramarginaalipoimussa, ylemmässä ohimolohkopoimussa, pikkuaivoissa ja kulmapoimussa (Sidlauskaite, Caeyenberghs, Sonuga-Barke, Roeyers & Wiersema, 2015). Lisäksi havaittiin vahvempaa konnektiivisuutta oikeanpuoleisessa alemmassa otsalohkopoimussa, takaraivolohkossa, talamuksessa ja vasemmalla alemmassa pääläenlohkopoimussa. Ylemmän ohimolohkopoimun ja supramarginaalipoimun heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampaan ADHD-oireiluun ja oikeanpuoleisen aivokuorukan vahvempi konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin ylivilkkaus/impulsiivisuusoireisiin. Sen sijaan koko aivojen yleistä tiedonkäsittelyä kuvaavissa muuttujissa ei havaittu eroja terveisiin verrokkeihin verrattuna. Yhdessä lapsilla tehtyjen tutkimusten kanssa tulokset viittaavat siihen, että aikuisuuteen siirryttäessä ADHD:n tiedonkäsittelyn vaikeudet voivat muuttua koko aivojen suurten verkostojen ongelmista pienempiin, vain tiettyjä alueita koskettaviin eroihin. Tämä olisi linjassa muun ADHD:n hermostollisen tutkimuksen kanssa. Joka tapauksessa vaikuttaa siltä, että myös aikuisilla on verkostomallein nähtäviä rakenteellisen konnektiivisuuden muutoksia monilla aivojen alueilla.

Tähänastisen tutkimuksen perusteella on vaikeaa muodostaa selkeää kuvaa ADHD:n rakenteellisen konnektiivisuuden muutoksista laajoissa verkostoissa. Ristiriitaiset tulokset selittynevät osittain tutkimusten metodisilla eroilla, koska yhtenäisiä käytäntöjä ei toistaiseksi ole

muodostunut. Lisäksi tutkimusta on vielä tehty hyvin vähän, varsinkin aikuisilla. Verkostomalleihin perustuvilla menetelmillä tehdyt rakenteellisen konnektiivisuuden tutkimukset kuitenkin vahvistavat kuvaa siitä, että ADHD-oireiden taustalla on monen eri aivoalueen ja hermoverkoston sisäinen ja välinen häiriintynyt toiminta. Lisäksi on nähtävissä, että rakenteellisen konnektiivisuuden muutokset eivät rajoitu yksittäisiin yhteyksiin tai muutamien alueiden välisiin yhteyksiin, vaan muutoksia on monimutkaisemmissa, useamman alueen välisissä verkostoissa. Siten verkostomalleihin pohjaavat menetelmät vaikuttavat soveltuvan hyvin ADHD-oireiden taustalla olevien laajojen ja monimutkaisten muutosten tutkimiseen.

Tutkimuskysymykset

Tässä tutkielmassa tutkitaan ADHD-aikuisten aivojen rakenteellista konnektiivisuutta terveisiin verrokkeihin verrattuna. Konnektiivisuutta tutkitaan sekä eksploratiivisesti koko aivojen tasolla verkostomalleihin perustuvan menetelmän avulla että hypoteesilähtöisesti muutamien ennalta määritetyn hermoverkoston sisällä ja välillä. Lisäksi tutkitaan rakenteellisen konnektiivisuuden yhteyttä ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen.

Koko aivojen rakenteellinen konnektiivisuus

Koko aivojen konnektiivisuutta tutkitaan etsimällä verkostoja, joiden rakenteellinen konnektiivisuus eroaa ADHD- ja verrokkiryhmän välillä. Verkostoja etsitään verkostomalleihin perustuvalla *Network-based statistic* (NBS) -menetelmällä (Zalesky, Fornito & Bullmore 2010), jota on käytetty useassa ADHD:n (Beare ym., 2016; Cao ym., 2013; Hong ym., 2014) ja monen muun psykiatrisen vaivan tutkimuksessa (ks. esim. Fornito ym., 2013). Menetelmässä verkoston tilastollista merkitsevyyttä tarkastellaan koko verkoston tasolla, mikä mahdollistaa testin paremman tilastollisen voimakkuuden verrattuna yksittäisten yhteyksien monien analyysien korjaukseen (Zalesky ym., 2010). Toisaalta menetelmällä löydetään vain useamman yhteyden muodostamia verkostoja, jolloin mahdolliset muutokset yksittäisissä yhteyksissä jäävät huomaamatta. Myöskään löydetyn verkoston yksittäisten yhteyksien tilastolliseen merkitsevyyteen ei oteta kantaa. Tutkimuksen eksploratiivisen luonteen ja aiempien tutkimusten epäjohdonmukaisten tulosten vuoksi koko aivojen rakenteellisen konnektiivisuuden ryhmäeroille ei aseteta hypoteeseja.

Ennalta määritettyjen hermoverkostojen rakenteellinen konnektiivisuus

Edellä kuvattujen NBS:n rajoitteiden vuoksi tässä tutkielmassa tutkitaan myös kolmen ennalta määritetyn hermoverkoston (VAN, DAN ja DMN) rakenteellista konnektiivisuutta. Nämä verkostot valittiin mukaan, sillä ne ovat keskeisiä ADHD-oireiden kannalta, niissä on huomattu laajalti muutoksia ADHD:n liittyen ja niihin kuuluvista aivoalueista vallitsee suhteellisen suuri

yksimielisyys. Lisäksi ADHD-aikuisilla on tehty yksi tutkimus (Sidlauskaite ym., 2016), jossa samojen verkostojen toiminnallista konnektiivisuutta tarkasteltiin samanlaisilla menetelmillä kuin tässä tutkielmassa. Tämä helpottaa verkostoihin kuuluvien alueiden valintaa ja tulosten vertailukelpoisuutta.

Hypoteesit:

1. DAN:n rakenteellinen konnektiivisuus on ADHD-aikuisilla heikompaa kuin verrokeilla.
2. VAN:n rakenteellinen konnektiivisuus on ADHD-aikuisilla heikompaa kuin verrokeilla.
3. DMN:n rakenteellinen konnektiivisuus on ADHD-aikuisilla vahvempaa kuin verrokeilla.
4. VAN:n ja DAN:n välinen rakenteellinen konnektiivisuus on ADHD-aikuisilla vahvempaa kuin verrokeilla.
5. DMN:n ja VAN:n sekä DMN:n ja DAN:n välinen rakenteellinen konnektiivisuus on ADHD-aikuisilla heikompaa kuin verrokeilla.

Rakenteellisen konnektiivisuuden yhteys ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen

Lisäksi tutkielmassa tutkitaan verkostojen rakenteellisen konnektiivisuuden yhteyttä ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen. ADHD-oireiden vaikeusastetta arvioidaan kliinisessä ja tutkimuskäytössä yleisen ASRS-itsearviointilomakkeen (Adult ADHD self-report scale; Kessler ym., 2005) avulla. Lomakkeen kysymykset perustuvat ADHD:n diagnostisiin kriteereihin, ja niistä voidaan erottaa tarkkaamattomuus- ja ylivilkkaus/impulsiivisuusoireita kuvaavat osiot. Tarkkaavuustehtävänä käytetään ADHD-tutkimuksessa usein käytettyä jatkuvan suoriutumisen tehtävää (engl. *continuous performance test*, CPT), joka on ADHD:n tunnistamisessa hyvin herkkä ja kohtalaisen tarkka (Epstein, Conners, Sitarenios & Erhardt, 1998; Riccio & Reynolds, 2001). Tehtävässä arvioidaan koehenkilöiden tarkkaavuuden ylläpitoa ja inhibitiota erilaisten virheiden määrällä. Painallusvirhe syntyy kun ärsykkeeseen reagoidaan silloin kun ei saisi, ja niiden suurempi määrä kuvaa huonompaa inhibitiota. Poisjättövirhe syntyy kun ärsykkeeseen ei reagoida silloin kun pitäisi, ja niiden suuri määrä kuvaa tarkkaavuuden harhautumista pois tehtävästä eli jatkuvan tarkkaavuuden katkeamista. Tyypillisesti henkilöt joilla on ADHD tekevät enemmän painallus- ja poisjättövirheitä kuin terveet verrokkit (Losier, McGrath & Klein, 1996). Hypoteesina on, että havaitut ryhmäerot ovat yhteydessä vaikeampiin ADHD-oireisiin ja huonompaan tehtäväsuoriutumiseen.

Menetelmät

Koehenkilöt

Tutkimukseen osallistui 40 ADHD-diagnosoitua aikuista (ikä 19–43 vuotta) ja 18 tervettä verrokkia (ikä 19–43 vuotta). Yksi ADHD-ryhmän koehenkilöistä hylättiin magneettikuvauksen huonon kuvanlaadun vuoksi, joten lopullisessa aineistossa ADHD-ryhmässä oli 39 ja verrokkiryhmässä 18 koehenkilöä. ADHD-diagnoosien (ADHD-ryhmässä) lisäksi koehenkilöillä ei ollut muita diagnosoituja neurologisia tai neuropsykiatrisia häiriöitä. ADHD-ryhmän koehenkilöt rekrytoitiin tutkimukseen lääkärin toimesta Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin neuropsykiatrian poliklinikalta ja Diacor Terveyspalvelut Oy:n vastaanotolta. ADHD-ryhmästä 33 käytti jotain ADHD-oireisiin määrättyä lääkitystä, kolme ei käyttänyt lääkitystä ja kolmelta ei saatu tietoa lääkityksestä. Verrokkiryhmän koehenkilöt rekrytoitiin Helsingin yliopistolta, keskiasteen kouluista ja työvoimatoimistosta sähköpostin ja paperi-ilmoitusten avulla. Ryhmät eivät eronneet toisistaan iän, sukupuolen tai kätisyyden suhteen (Taulukko 1).

ADHD-ryhmän koehenkilöt olivat tässä tutkielmassa kuvatun lisäksi mukana laajemmassa tutkimuksessa, ja osallistuivat yhteensä kahteen neuropsykologiseen tutkimukseen ja kahteen magneettikuvaukseen joiden yhteydessä tehtiin myös tietokoneavusteisia tehtäviä. Lisäksi he osallistuivat työmuistiharjoitteluun viiden viikon ajan ja saivat kokonaisuudessaan 240 € korvauksen tutkimukseen osallistumisesta. Verrokkiryhmän koehenkilöt osallistuivat vain yhteen tutkimuskäyntiin, jonka aikana toteutettiin neuropsykologinen tutkimus ja magneettikuvaus sekä tehtiin tietokoneavusteisia tehtäviä. Verrokkikoehenkilöt saivat osallistumisestaan 60 € korvauksen. Mahdolliset matkakulut korvattiin kummankin ryhmän koehenkilöille.

Koehenkilöt allekirjoittivat kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta ennen sen alkua. Tutkimussuunnitelmaa puolsi Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin naisten, lasten ja psykiatrian eettinen toimikunta.

Taustamuuttajat

Koehenkilöiden sanallista ja näönvaraista päättelyä ja työmuistia arvioitiin WAIS-III-testistön (Wechsler adult intelligence scale - III) Sanavarasto-, Matriisipäättely- ja Numerosarjat-osatehtävillä (tässä järjestyksessä; Wechsler, 2005). Sanallisen ja visuaalisen päättelyn taidoissa ei ollut eroa ryhmien välillä (Taulukko 1). Työmuistitehtävässä ADHD-ryhmä suoriutui verrokkiryhmää huonommin, mikä heijastaa ADHD:hen liittyviä yleisesti huonompia työmuistitaitoja (Taulukko 1; Martinussen ym., 2005). Lisäksi kullekin koehenkilölle muodostettiin

viitteellinen älykkyyssosamäärä (ÄO) Sanavarasto- ja Matriisipäätely-osatehtävien pistemääristä, sillä niiden yhteispistemäärä korreloi vahvasti koko WAIS-III:n ÄO:n kanssa (Axelrod, 2002). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa viitteellisessä ÄO:ssä (Taulukko 1).

ADHD-ryhmä koki verrokkeja vaikeampia tarkkaamattomuus- ja ylivilkkaus/impulsiivisuusoireita sekä ADHD-oireita kokonaisuudessaan ASRS-itsearviointilomakkeella arvioituna (Taulukko 1; Kessler ym., 2005). ADHD-ryhmällä oli myös enemmän arkipäivän toiminnanohjauksen ongelmia BRIEF-A-itsearviointilomakkeella arvioituna (Behavior rating inventory of executive function – adult version; Taulukko 1; Roth, Isquith & Gioia, 2005), mikä vastaa aiempien tutkimusten havaintoja (esim. Grane, Endestad, Pinto & Solbakk, 2014). Ryhmien välillä ei ollut eroa alkoholinkäytössä AUDIT-C-itsearviointilomakkeella arvioituna (Alcohol use disorders identification test - consumption; Taulukko 1; Bush, Kivlahan, McDonell, Fihn & Bradley, 1998) eikä masennusoireiden määrässä DEPS-lomakkeella arvioituna (Depression scale; Taulukko 1; Salokangas, Poutanen & Stengård, 1995). Yhdeltä verrokkiryhmän koehenkilöltä ei saatu tietoja ASRS- BRIEF-A- AUDIT-C- tai DEPS-pistemääristä, joten näissä muuttujissa ryhmien välisiin vertailuihin otettiin mukaan 17 verrokkiryhmän koehenkilöä.

Tarkkaavuustehtävänä käytettiin PEBL-ohjelmistoalustaan (Mueller & Piper, 2014) implementoitua Connersin CPT-tehtävää (Conners, Epstein, Angold & Klaric, 2003). Tehtävässä esitettiin tietokoneen mustalla ruudulla 360 kpl 2,5 cm korkuista valkoista kirjainta yksi kerrallaan, 250 ms ajan kutakin. Kirjaimet esitettiin 20 kirjaimen sarjoissa, joita oli yhteensä 18. Kirjainten esitysväli vaihteli sarjoittain ja oli joko 1 s, 2 s tai 4 s. Sarjat esitettiin satunnaisessa järjestyksessä kuitenkin niin, että kolme peräkkäistä sarjaa sisälsi yhden kunkin esitysvälin sarjan. Koehenkilöitä ohjeistettiin painamaan tietokoneen näppäimistön välilyöntipainiketta aina, kun näytöllä esitettiin mikä tahansa muu kirjain kuin X-kirjain. Kohdekirjainten eli muiden kuin X-kirjainten määrä oli 90 % ja oli sama kaikissa sarjoissa. Tehtävän kokonaiskesto oli noin 14 minuuttia. ADHD-ryhmä teki tehtävässä verrokkeja enemmän painallusvirheitä, mutta poisjättövirheiden määrässä ei ollut eroa ryhmien välillä (Taulukko 1).

Magneettikuvaus

Aivojen magneettikuvaus tehtiin Aalto yliopiston AMI-keskuksessa 3 teslan MAGNETOM Skyra koko vartalon kuvauslaitteella (Siemens Healthcare, Erlangen, Saksa) käyttäen 30-kanavaista vastaanottavaa pääkelaa. Gradienttien värähtelytaajuuden maksimi oli 45 mT/m ja suurin nousunopeus 200 T/m/s. Diffuusiopainotteisia kuvia otettiin 64 eri magneettikenttägradientin suunnassa ja lisäksi 10 kuvaa ilman diffuusiogradientteja. Diffuusiopainotteisuutta kuvaavaksi b-arvoksi asetettiin 1000 s/mm². Kaikuaika (engl. *echo time*, TE) oli 80 ms ja toisto aika (engl.

Taulukko 1. Koehenkilöiden demografiset tekijät ja olennaiset taustamuuttujat ryhmittäin.
Keskiarvot ja keskihajonnat (suluissa), paitsi muuttujissa Sukupuoli ja Kätisyys lukumäärä ja suhteellinen osuus (suluissa).

	Ikä	Sukupuoli		Kätisyys		WAIS-III (SP)				ASRS			CPT-virheet		BRIEF-A	AUDIT-C	DEPS
		Mies	Nainen	Oikea	Vasen	SV	NS	MA	ÄO	Tark.	YV/ Imp.	Yht.	Painallus	Poisjätö			
ADHD	28,51 (5,09)	17 (43,59 %)	22 (56,41 %)	34 (87,18 %)	5 (12,82 %)	11,62 (2,06)	11,56 (2,87)	12,59 (2,65)	113,97 (11,85)	23,31 (5,10)	19,26 (7,04)	42,49 (10,61)	17,72 (7,09)	2,18 (3,83)	78,90 (19,48)	4,21 (2,34)	5,15 (3,47)
Verrokki	29,61 (8,24)	4 (22,22 %)	14 (77,78 %)	17 (94,44 %)	1 (5,56 %)	11,72 (1,84)	13,67 (3,03)	13,56 (2,18)	117,78 (8,65)	12,12 (5,34)	10,88 (4,23)	22,94 (7,94)	9,28 (4,70)	1,28 (1,64)	34,12 (16,58)	3,06 (2,02)	5,53 (4,16)
$\chi^2 / t (df)$	$t(23,19)$ = 0,52	$\chi^2(1)$ = 2,42		$\chi^2(1)$ = 0,69		$t(55)$ = 0,19	$t(55)$ = 2,53	$t(55)$ = 1,35	$t(55)$ = 1,22	$t(54)$ = -7,45	$t(48,34)$ = -5,49	$t(54)$ = -6,80	$t(47,86)$ = -5,32	$t(55)$ = -0,96	$t(54)$ = -8,25	$t(54)$ = -1,75	$t(54)$ = 0,35
p	.54	.12		.41		.85	.01	.18	.23	< .001	< .001	< .001	< .001	.34	< .001	.09	.73

Tummennettuna tilastollisesti merkitsevät ryhmäerot.

SP = standardipisteet, SV = Sanavarasto, NS = Numerosarjat, MA = Matriisipäätely, Tark. = tarkkaamattomuus, YV/Imp. = ylivilkkaus/impulsiivisuus

repetition time, TR) 9000 ms. Kuvan resoluutio oli 2,5 mm × 2,5 mm × 2,5 mm ja katselukenttä 240 mm × 240 mm. Yhteensä kuvattiin 70 aksiaalisuuntaista leikettä. Yhden koehenkilön diffuusiopainotteisten kuvien kuvausaika oli noin 11 minuuttia.

T1-painotteiset kolmiulotteiset anatomiset kuvat kuvattiin seuraavin parametrein: TE = 3,3 ms, TR = 2530 ms, inversioaika (engl. *inversion time*, TI) = 1100 ms, resoluutio 1 mm × 1 mm × 1 mm, kääntöaste 7° ja katselukenttä 256 mm × 256 mm. Yhteensä kuvattiin 176 sagittaalisuuntaista leikettä. Yhden koehenkilön T1-painotettujen kuvien kuvausaika oli noin 6 minuuttia.

Diffuusiopainotteisten kuvien esikäsittely ja hermoratakartoitus

Diffuusiopainotteiset kuvat käsiteltiin *ExploreDTI*-ohjelmistolla (Leemans, Jeurissen, Sijbers & Jones, 2009a). Aluksi kuvat korjattiin pyörrevirtojen ja kuvattavan liikkeen tuomien vääristymien suhteen (Leemans & Jones, 2009b). Koehenkilöiden liikkumista diffuusiopainotteisen magneettikuvauksen aikana arvioitiin täyden ja suhteellisen rotationaalisen ja translationaalisen liikkeen suhteen (kuten kuvattu artikkelissa Mayer, Franco, Ling & Cañive, 2007). ADHD- ja verrokkiryhmän välillä ei ollut eroa kuvauksen aikana liikkumisen määrässä missään mitatussa suureessa täyden [Wilkin $\lambda = 0,92$, $F(6,50) = 0,70$, $p = .65$, $\eta^2 = .08$] tai suhteellisen liikkeen suhteen [Wilkin $\lambda = 0,92$, $F(6,50) = 0,71$, $p = .65$, $\eta^2 = .08$; tarkemmat luvut Liitteessä 1].

Hermoratakartoitus tehtiin käyttäen determinististä CSD-menetelmää (engl. *constrained spherical deconvolution*; Tournier, Calamante & Connelly, 2007). Perinteisesti hermoratakartoituksessa käytetyssä diffuusiotensorikuvantamisessa (engl. *diffusion tensor imaging*, DTI) hermosäikeiden kulkua estimoidaan kussakin vokselissa nopeimman diffundoitumissuunnan avulla (Le Bihan ym., 2001). Vokselissa tapahtuvalle diffundoitumiselle määritetään siten vain yksi pääsuunta, johon vokselissa sijaitsevien hermosäikeiden arvioidaan kulkevan. Kuitenkin arviolta jopa 90 % valkeaa ainetta sisältävistä vokseleista sisältää monimutkaisempia, kuten risteäviä, taipuvia tai erkaantuvia hermosäiekimppuja (Jeurissen, Leemans, Tournier, Jones & Sijbers, 2013). Määrittämällä vain yhden pääsuunnan DTI ei pysty luotettavasti kuvaamaan hermosäikeiden orientaatioita monimutkaisia hermosäiekimppuja sisältävissä vokseleissa (Alexander, Barker & Arridge, 2002). CSD on yksi tähän ongelmaan kehitetty niin sanottu korkeamman asteen menetelmä, jossa hermosäikeiden suuntia vokselissa estimoidaan laskemalla hermosäikeiden suuntien jakaumafunktio (engl. *fiber orientation distribution*, FOD) rotationaalisten ja harmonisten pallofunktioiden avulla (Tournier ym., 2007). FOD kuvaa vokselissa kulkevien erisuuntaisten hermosäikeiden määrää ja suuntaa. CSD:n on havaittu kuvaavan valkean aineen ratoja todenmukaisemmin kuin DTI:n (Auriat, Borich, Snow, Wadden & Boyd, 2015; Reijmer ym., 2012).

CSD:llä on lisäksi havaittu olevan hyvä herkkyys ja tarkkuus hermoratojen estimoinnissa moniin muihin korkeamman asteen menetelmiin verrattuna, varsinkin kolmeen eri suuntaan kulkevien hermosäikeiden vokseleissa (Wilkins, Lee, Gajawelli, Law & Leporé, 2015).

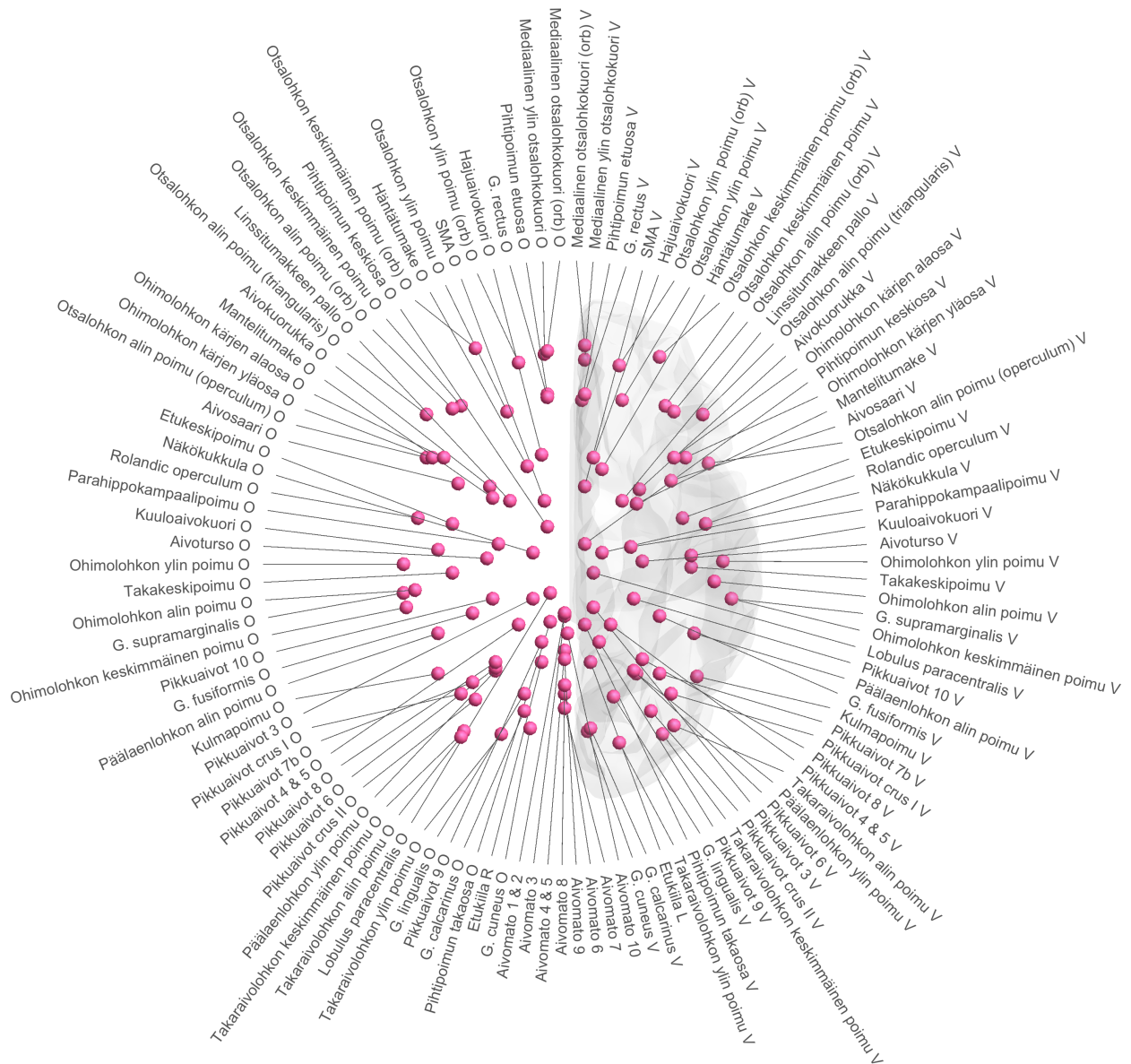
Tässä tutkielmassa valittiin deterministinen hermoratakartoitus, sillä vaihtoehtoisessa probabilistisessa menetelmässä on korostunut väärin positiivisten tulosten mahdollisuus (Jones, 2008). Vaikka tässä tutkielmassa käytetty b-arvo (1000 s/mm^2) ei ole CSD:lle soveltuvin (Tournier, Calamante & Connelly, 2013), on pienilläkin b-arvoilla tehty CSD-hermoratakartoitus usein DTI:tä todenmukaisempi (Auriat ym., 2015; Reijmer ym., 2012).

Koko aivojen hermoratakartoitus tehtiin jokaiselle koehenkilölle natiivissa tilassa, eli suoraan mitatun kuvan avaruudessa muuntamatta aivokarttaa standardiavaruuteen. Estimoinnissa käytettiin kuudennen asteen harmonisia pallofunktioita, mikä on havaittu hyväksi alhaisille b-arvoille silloin, kun kuvaussuuntia on paljon (Tournier ym., 2013). FOD-kynnysarvoksi asetettiin 0,1, suurimmaksi kulman poikkeamaksi 30° , askelpituudeksi 1,25 mm ja ratayhteyden minimipituudeksi 50 mm, joita voi pitää CSD:n standardiparametreina (Reijmer ym., 2012).

Rakenteellisten verkostojen muodostaminen

Rakenteellisten verkostojen muodostamiseksi aivot jaettiin 116 alueeseen *Automated anatomical labeling* (AAL) -atlaksen avulla (Kuva 2; Tzourio-Mazoyer ym., 2002). Tämän jälkeen määritettiin alueiden väliset yhteydet hermoratakartoituksella löydettyjen ratayhteyksien avulla. Alueet määritettiin olevan yhteydessä toisiinsa, jos niiden välillä kulki yksikin ratayhteys, joka päättyi kumpaankin alueeseen. Vaihtoehtoisesti kaksi aluetta voisivat olla yhteydessä myös silloin, kun ratayhteys kulkee toisen tai kummankin alueen läpi. Erään verkostomallitutkimuksen perusteella molemmat menetelmät antavat samansuuntaisia tuloksia (Sidlauskaite ym., 2015).

Yhteyksiä tarkasteltiin painotettuina, eli niille annettiin juokseva numeerinen arvo painokertoimen perusteella. Yhteyksien painottaminen on suositeltavaa, mutta oikeasta painokertoimesta ei ole yksimielisyyttä (Fornito ym., 2013). Tässä tutkielmassa käytettiin kahdenlaisia painokertoimia: 1) alueiden välillä kulkevien ratayhteyksien lukumäärä, 2) alueiden välillä kulkevien ratayhteyksien lukumäärä jaettuna alueiden keskimääräisellä tilavuudella, eli niin sanottu tiheyspainokerroin (Hagmann ym., 2008). Painokertoimella määritetyt numeeriset arvot kertovat yhteyden voimakkuudesta (eli rakenteellisesta konnektiivisuudesta) siten, että suuremmat arvot kuvaavat voimakkaampaa yhteyttä (eli vahvempaa rakenteellista konnektiivisuutta). Rakenteellisen konnektiivisuuden mitaksi valittiin ratayhteyksien lukumäärään perustuvat tunnusluvut, sillä ratayhteyksien määrän on havaittu olevan yhteydessä toiminnalliseen konnektiivisuuteen vahvemmin kuin FA:n (Huang & Ding 2016).



Kuva 2. Koko aivojen analyysissä mukana olleet alueet. O = oikea, V = vasen, Orb = orbitaali, G = gyrus.

Tilastolliset analyysit

Kaikissa tilastollisissa analyyseissä kontrolloitiin koehenkilöiden ikä, sukupuoli ja viitteellinen ÄO, sillä niillä on havaittu olevan yhteys aivojen rakenteelliseen konnektiivisuuteen (Gong ym., 2009; Li ym., 2009). Lisäksi sukupuolten lukumäärän ero ryhmien välillä oli suurehko, vaikka ei kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä (Taulukko 1).

Koko aivojen konnektiivisuus

Muodostetuista koko aivojen rakenteellisista verkostoista etsittiin pienempiä verkostoja, joiden rakenteellinen konnektiivisuus erosi ADHD- ja verrokkiryhmien välillä. Verkostoja etsittiin NBS-menetelmällä (Zalesky ym., 2010), jossa moninkertaisten vertailujen väärien positiivisten tulosten

riskiä kontrolloidaan epäparametrisesti permutaatiotestauksen avulla käyttäen FWE-korjausta (engl. *family wise error*). Permutaatiotestauksessa aineisto satunnaistetaan esimerkiksi arpomalla koehenkilöt pseudoryhmiin. Satunnaistaminen suoritetaan useita, yleensä tuhansia, kertoja. Tällä tavoin saadaan selville kuinka todennäköisesti muuttujien jakaumat ryhmissä havaittiin sattumalta, tai toisinpäin, kuinka todennäköisesti ryhmien jakaumat edustavat todellisia ryhmiä.

Permutaatiotestaus perustuu pelkästään käytettyyn aineistoon, minkä vuoksi siinä ei tehdä oletuksia muuttujien jakaumasta tai varianssien homogeenisyydestä (Berry, Johnston & Mielke, Jr. 2018, s. 46, 48). Siten permutaatiotestaus soveltuu hyvin myös esimerkiksi vinojen jakaumien analysointiin. Lisäksi permutaatiotestaus on erityisen hyvä menetelmä pienten otosten tutkimisessa (Berry ym., 2018, s. 47). NBS-menetelmässä tulosten tilastollista merkitsevyyttä tarkastellaan koko verkoston tasolla käyttäen kriteerinä verkoston kokoa eli sen yhteyksien lukumäärää.

Rakenteelliselta konnektiivisuudeltaan ryhmien välillä eroavia verkostoja etsittiin seuraavien vaiheiden avulla: 1) Ensin verrattiin jokaisen alueparin välisen yhteyden voimakkuuden eroa ADHD- ja verrokkiryhmän välillä t-testillä. Yhteyksien kokonaismäärä oli $N(N - 1) / 2 = 6670$. 2) Näistä yhteyksistä valittiin sellaiset, joissa yhteyden voimakkuuden ero ryhmien välillä ylitti ennalta määritetyn kynnsarvon. Oikeasta kynnsarvosta ei ole yksimielisyyttä. Tässä tutkielmassa kynnsarvoina käytettiin t-arvoja 2,0, 2,25, 2,5, 2,75 ja 3,0. 3) Kynnsarvon ylittäneistä yhteyksistä muodostettiin verkosto sellaisista yhteyksistä, jotka yhdistyivät toisiinsa. Tällä tavalla muodostettu verkosto kertoo ryhmien välisistä eroista, joissa nollahypoteesi voidaan hylätä tasolla joka ei ole korjattu moninkertaisten vertailujen osalta.

Tämän jälkeen moninkertaisten vertailujen väärin positiivisten tulosten riski kontrolloitiin laskemalla verkoston niin sanottu FWE-korjattu p-arvo permutoinnin avulla. Kussakin permutaatioissa koehenkilöt arvottiin satunnaisesti ADHD- ja verrokkiryhmiin. Tällä tavalla muodostetulle satunnaiselle aineistolle suoritettiin edellä kuvatut kolme vaihetta. Permutaatioita tehtiin yhteensä 10000. Permutoimalla muodostettujen 10000 verkoston kokoa verrattiin todellisesta aineistosta löydetyn verkoston kokoon eli sen yhteyksien määrään. Alkuperäistä verkostoa suurempien verkostojen suhteellinen osuus kertoo alkuperäisen verkoston tilastollisen merkitsevyyden tason. Jos esimerkiksi alle 5 % permutaatioissa muodostetuista verkostoista on suurempia kuin alkuperäinen verkosto, sanotaan verkoston olevan tilastollisesti merkitsevä FWE-korjatulla tilastollisen merkitsevyyden tasolla $p < .05$.

Ennalta määritetyt hermoverkostot

Ennalta määritettyihin verkostoihin (VAN, DAN ja DMN) kuuluvat alueet valittiin aikaisemman tutkimuksen perusteella, jossa tutkittiin samojen verkostojen toiminnallista konnektiivisuutta

Taulukko 2. Ennalta määritettyjen hermoverkostojen alueet ja niiden koordinaatit MNI-avaruudessa (x, y, z).

VAN		DAN		DMN	
Otsalohkon alin poimu (operculum)		Otsalohkon keskimmäinen poimu		Mediaalinen ylin otsalohkokuori	
Vasen (-49, 12, 18)	Oikea (49, 14, 20)	Vasen (-34, 32, 34)	Oikea (37, 32, 33)	Vasen (-6, 48, 30)	Oikea (8, 50, 29)
Päälaenlohkon alin poimu		Etukeskipoimu		Pihtipoimun takaosa	
Vasen (-44, -47, 46)	Oikea (45, -47, 49)	Vasen (-40, -7, 50)	Oikea (40, -9, 51)	Vasen (-6, -44, 24)	Oikea (6, -43, 21)
		Päälaenlohkon ylin poimu			
		Vasen (-24, -60, 58)	Oikea (25, -60, 61)		

ADHD- ja verrokkiryhmän välillä käyttäen AAL-atlasta (Sidlauskaitte ym., 2016). Verkostoihin kuuluvat alueet ja alueiden koordinaatit löytyvät Taulukosta 2.

Verkostojen rakenteellista konnektiivisuutta tarkasteltiin erikseen vasemmalla ja oikealla aivopuoliskolla. VAN:n ja DMN:n sisäinen rakenteellinen konnektiivisuus määritettiin niihin kuuluvien kahden alueen välisenä voimakkuutena. DAN:n sisäinen rakenteellinen konnektiivisuus laskettiin siihen kuuluvien alueiden välisten yhteyksien keskimääräisenä voimakkuutena. VAN:n ja DAN:n, VAN:n ja DMN:n sekä DAN:n ja DMN:n välinen rakenteellinen konnektiivisuus laskettiin niihin kuuluvien alueiden välisten yhteyksien keskimääräisenä voimakkuutena.

Rakenteellisen konnektiivisuuden eroa ADHD- ja verrokkiryhmien välillä verkostojen sisällä ja välillä tarkasteltiin lineaarisen regressioanalyysin avulla. Joidenkin verkostojen konnektiivisuuden vinojen jakaumien vuoksi analyysit toistettiin epäparametrisella Mann-Whitneyn U-testillä, mutta tuloksissa ei tapahtunut olennaisia muutoksia. Analyysien monivertailukorjaus toteutettiin FDR-korjauksen (engl. *false discovery rate*) avulla (Benjamini & Hochberg, 1995).

Rakenteellisen konnektiivisuuden yhteys ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen

Lopuksi tutkittiin rakenteellisen konnektiivisuuden yhteisvaihtelua ADHD-oireiden (ASRS-tarkkaamattomuus- ja ASRS-ylivilkkaus/impulsiivisuusoireiden pistemäärä) ja

tarkkaavuustehtävissä suoriutumisen (CPT-painallusvirheiden ja CPT-poisjättövirheiden lukumäärä) kanssa.

Koko aivojen analyysissä löytyneistä verkostoista tutkittiin koko verkoston keskimääräisen konnektiivisuuden ja verkoston yksittäisten yhteyksien voimakkuuksien yhteisvaihtelua taustamuuttujien kanssa. Verkoston keskimääräinen konnektiivisuus laskettiin siihen kuuluvien yhteyksien voimakkuuksien keskiarvona. Keskimääräisen konnektiivisuuden yhteisvaihtelua taustamuuttujien kanssa tutkittiin Pearsonin korrelaatiokertoimella. Yksittäisten yhteyksien ja ennalta määritettyjen verkostojen konnektiivisuuden yhteisvaihtelua taustamuuttujien kanssa tutkittiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimella joidenkin yhteyksien voimakkuuksien vinojen jakaumien vuoksi.

Kaikissa näissä analyyseissä monivertailukorjaus toteutettiin FDR-korjauksen avulla. Yksittäisten yhteyksien ja ennalta määritettyjen hermoverkostojen kohdalla FDR-korjaus tehtiin erikseen jokaisen taustamuuttujan (ASRS-tarkkaamattomuus, ASRS ylivilkkaus/impulsiivisuus, CPT-painallusvirhe, CPT-poisjättövirhe) analyyseille.

Tulokset

Koko aivojen konnektiivisuus

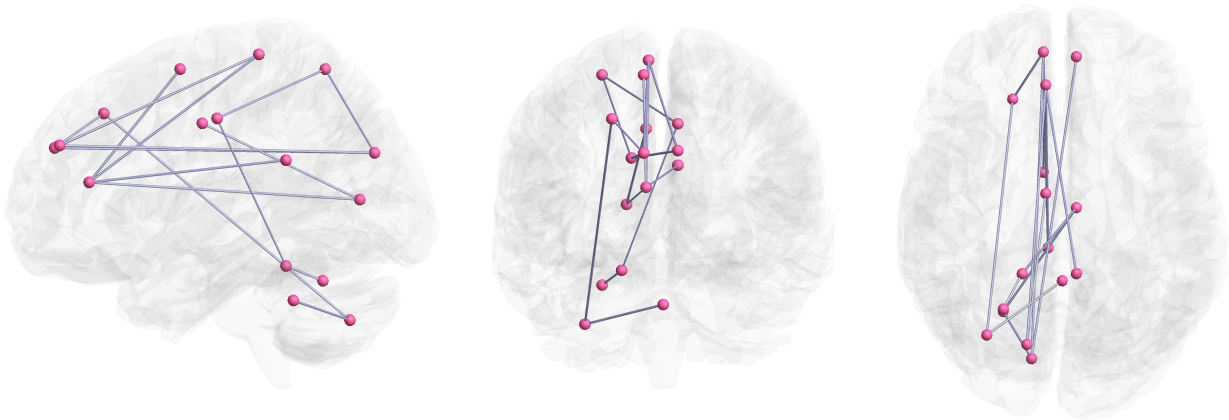
Kummallakaan painotuksella tai millään t-kynnysarvolla ei löytynyt yhtään verkostoa, jonka rakenteellinen konnektiivisuus olisi eronnut tilastollisesti merkitsevästi ($p < .05$) ryhmien välillä. Aineistosta löytyi kuitenkin kaksi verkostoa, joissa ADHD-ryhmällä oli lähes tilastollisesti merkitsevästi verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta. Toinen oli 1) ratayhteyksien lukumäärällä painotettu verkosto ja toinen 2) tiheyspainokertoimella painotettu verkosto.

1) Ratayhteyksien lukumäärällä painotettu verkosto

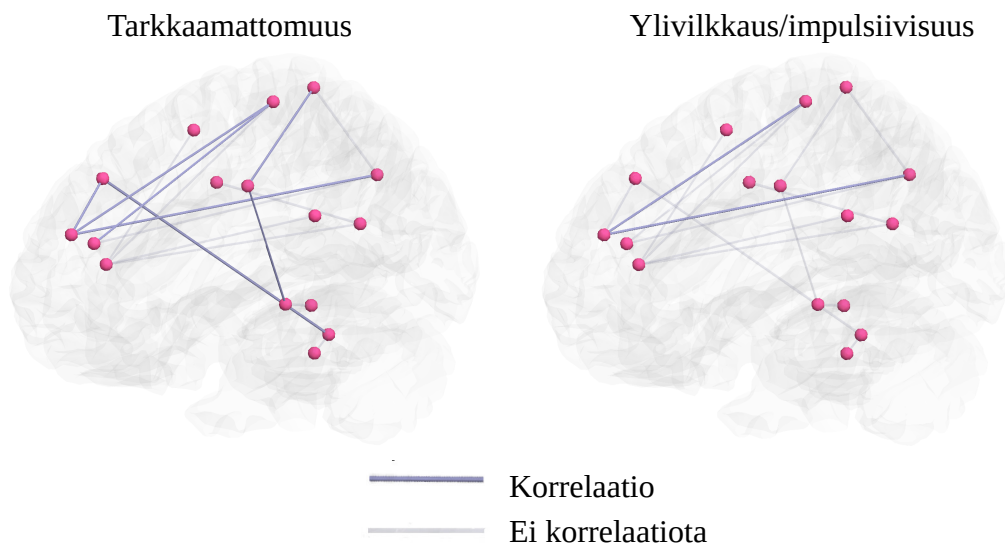
Ratayhteyksien lukumäärällä painotetussa mallissa löytyi t-kynnysarvolla 2,5 yksi verkosto, jossa ADHD-ryhmällä oli lähes tilastollisesti merkitsevästi ($p = .05$) verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta (Kuva 3; Liite 2).

Verkoston keskimääräinen konnektiivisuus korreloi käänteisesti ASRS-tarkkaamattomuusoireiden ($r = -.59, p < .001$) ja ASRS-ylivilkkaus/impulsiivisuusoireiden ($r = -.46, p < .001$) pistemäärän ja CPT-painallusvirheiden lukumäärän ($r = -.35, p = .01$) kanssa. Heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta oli yhteydessä vaikeampiin ADHD-oireisiin ja heikompaan tehtäväsuoriutumiseen. CPT-poisjättövirheiden lukumäärän ja verkoston keskimääräisen konnektiivisuuden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota ($r = .13, p = .37$).

Yksittäisten yhteyksien voimakkuudet korreloivat käänteisesti ASRS-tarkkaamattomuusoireiden ja ASRS-ylivilkkaus/impulsiivisuusoireiden pistemäärän kanssa (Kuva 4; Liite 3). CPT-painallus- tai poisjättövirheiden lukumäärällä ei ollut FDR-korjauksen kestävää korrelaatiota yhdenkään yhteyden voimakkuuden kanssa (Liite 3).



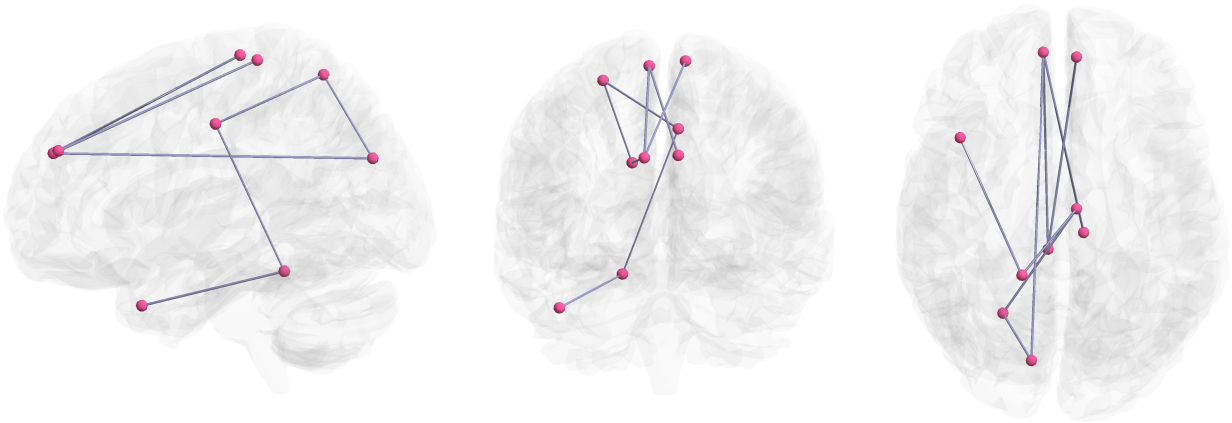
Kuva 3. Ratayhteyksien lukumäärällä painotetun verkoston alueet (16 kpl) ja niiden väliset yhteydet (16 kpl). Yhteydet kuvastavat ADHD-ryhmän verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta.



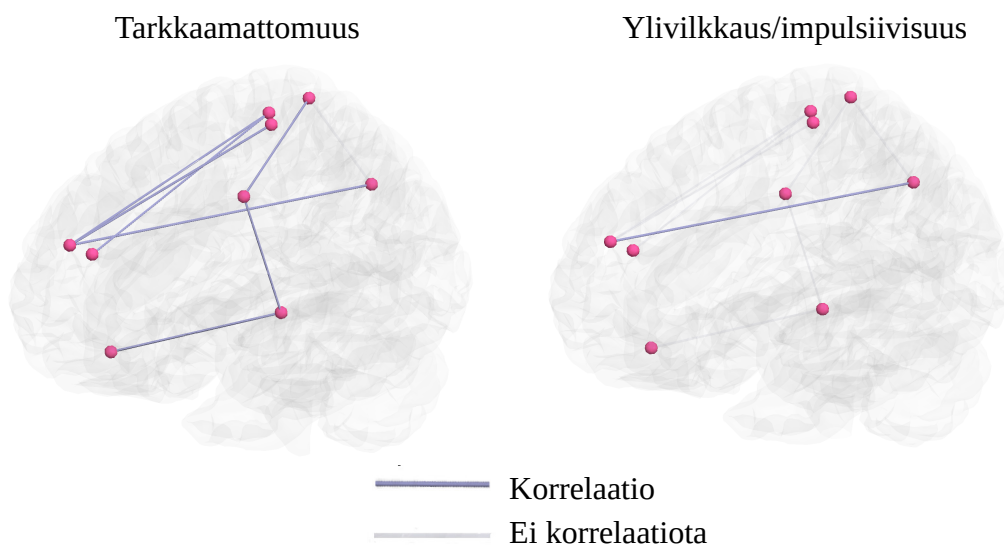
Kuva 4. Ratayhteyksien lukumäärällä painotetun verkoston yhteyksien voimakkuuksien yhteys tarkkaamattomuusoireisiin (vasemmalla) ja ylivilkkaus/impulsiivisuusoireisiin (oikealla). Heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin oireisiin. Kuvattuna FDR-korjauksen kestäneet korrelaatiot.

2) Tiheyspainokertoimella painotettu verkosto

Tiheyspainokertoimella painotetussa mallissa löytyi t-kynnysarvolla 2,5 yksi verkosto, jossa ADHD-ryhmällä oli lähes tilastollisesti merkitsevästi ($p = .09$) verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta (Kuva 5; Liite 4).



Kuva 5. Tiheyspainokertoimella painotetun verkoston alueet (9 kpl) ja niiden väliset yhteydet (8 kpl). Yhteydet kuvastavat ADHD-ryhmän verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta.



Kuva 6. Tiheyspainokertoimella painotetun verkoston yhteyksien voimakkuuksien yhteys tarkkaamattomuusoireisiin (vasemmalla) ja ylivilkkaus/impulsiivisuusoireisiin (oikealla). Heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin oireisiin. Kuvattuna FDR-korjauksen kestäneet korrelaatiot.

Verkoston keskimääräinen konnektiivisuus korreloi käänteisesti ASRS-tarkkaamattomuusoireiden ($r = -.52, p < .001$) ja ASRS-ylivilkkaus/impulsiivisuusoireiden ($r = -.42, p = .002$) pistemäärän kanssa. Heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin ADHD-oireisiin. CPT-painallusvirheiden ja CPT-poisjättövirheiden lukumäärän ja verkoston keskimääräisen konnektiivisuuden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota (painallusvirheet: $r = -.22, p = .11$, poisjättövirheet: $r = -.03, p = .82$).

Yksittäisten yhteyksien voimakkuudet korreloivat käänteisesti ASRS-tarkkaamattomuusoireiden ja ASRS-ylivilkkaus/impulsiivisuusoireiden pistemäärän kanssa (Kuva 6; Liite 5). CPT-painallus- ja poisjättövirheiden lukumäärällä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota yhdenkään yhteyden voimakkuuden kanssa (Liite 5).

Ennalta määritetyt hermoverkostot

VAN:n alueiden välillä ei löydetty yhtäkään ratayhteyttä valtaosalla ($> 75\%$) koehenkilöistä, joten se jouduttiin jättämään pois jatkotarkasteluista.

Tiheyspainokertoimella painotetussa mallissa ADHD-ryhmällä havaittiin verrokkeja heikompaan rakenteellista konnektiivisuutta vasemmanpuoleisessa DAN:ssä [$t(55) = -4.16, p < .001$]. Sen sijaan oikeanpuoleisen DAN:n ja DMN:n sisäisessä sekä DMN:n ja DAN:n välisessä rakenteellisessa konnektiivisuudessa ei havaittu FDR-korjauksen kestäviä ryhmäeroja (Liite 6). Vasemmanpuoleisen DAN:n rakenteellinen konnektiivisuus korreloi käänteisesti ASRS-tarkkaamattomuusoireiden ($r = -.35, p = .01$) ja ASRS-ylivilkkaus/impulsiivisuusoireiden ($r = -.31, p = .02$) pistemäärän kanssa, mutta ei CPT-painallus- tai poisjättövirheiden kanssa (Liite 7). Heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin ADHD-oireisiin. Oikeanpuoleisen DAN:n ja DMN:n sisäisellä sekä DMN:n ja DAN:n välisellä rakenteellisella konnektiivisuudella ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota taustamuuttujien kanssa (Liite 7).

Ratayhteyksien lukumäärällä painotetussa mallissa ei löydetty tilastollisesti merkitseviä ryhmäeroja DAN:n ja DMN:n sisäisessä tai DAN:n ja DMN:n välisessä rakenteellisessa konnektiivisuudessa (Liite 8) tai tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota verkostojen rakenteellisen konnektiivisuuden ja taustamuuttujien välillä (Liite 9).

Pohdinta

Tässä tutkielmassa tutkittiin aivojen rakenteellista konnektiivisuutta ADHD-aikuisilla terveisiin aikuisiin verrattuna. Valkean aineen ratoja estimoitiin diffuusiopainotteisen magneettikuvauksen avulla käyttäen hermosyiden risteämäkohdissa hyvin toimivaa CSD-hermoratakartoitusta (Tournier ym., 2007; Wilkins ym., 2015). Rakenteellista konnektiivisuutta tutkittiin eksploratiivisesti koko aivojen tasolla etsien konnektiivisuudeltaan ryhmien välillä eroavia verkostoja *Network-based statistics* -menetelmällä (Zalesky ym., 2010) sekä hypoteesilähtöisesti kahdesta hermoverkostosta (DAN ja DMN; alun perin mukana ollut VAN jouduttiin hylkäämään harvojen ratayhteyksien vuoksi). Lisäksi tutkittiin konnektiivisuuden yhteisvaihtelua ADHD-oireiden ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumisen kanssa. Kirjoittajan tietojen mukaan tämä on ensimmäinen kerta, kun ADHD-aikuisten aivojen rakenteellista konnektiivisuutta on tutkittu vastaavilla menetelmillä.

Päätulokset

Koko aivojen rakenteellisessa konnektiivisuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Aineistosta löydettiin kuitenkin kaksi verkostoa, joissa ADHD-ryhmällä oli lähes tilastollisesti merkitsevästi verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta. Verkostoissa oli mukana alueita laajasti eri puolilta aivoja, kuten otsalohkon mediaali- ja lateraalialueita (ylempi otsalohkopoimu, SMA, mediaalinen otsalohkopoimu ja etu- ja takakeskipoimun mediaaliosa *lobulus paracentralis*), pihtipoimun etu- keski- ja takaosat, takaraivolohkon mediaaliosia, päälaenlohkon ylin poimu, ohimolohkon kärki ja pikkuaivojen osia. Molemmat verkostot muodostuivat pääsääntöisesti samojen aivoalueiden välisistä yhteyksistä, joskin toinen verkostoista oli toista suppeampi. Kummankin verkoston heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin ADHD-oireisiin hypoteesien mukaisesti, ja toinen verkosto oli lisäksi yhteydessä huonompaan suoriutumiseen tarkkaavuustehtävässä hypoteesien mukaisesti.

Ennalta määritetyissä hermoverkostoissa ADHD-ryhmällä havaittiin verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta vasemmanpuoleisessa DAN:ssä, mikä on osittain hypoteesien mukaista. Sen sijaan hypoteesien vastaisesti DMN:n sisäisessä tai DMN:n ja DAN:n välisessä konnektiivisuudessa ei havaittu eroa ryhmien välillä. Lisäksi DAN:n heikompi rakenteellinen konnektiivisuus oli yhteydessä vaikeampiin ADHD-oireisiin hypoteesien mukaisesti, mutta hypoteesien vastaisesti ei tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen.

Koko aivojen konnektiivisuus

Koko aivojen analyysissä löydetty verkostot muodostuivat alueista, joiden rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia on toistuvasti raportoitu ADHD-tutkimuksessa (Cortese ym., 2012; Frodl & Skokauskas, 2012; Hart ym., 2013; Norman ym., 2016; Valera ym., 2007). Verkostojen alueista pienempää harmaan aineen tilavuutta ja toiminnallisia muutoksia on havaittu otsalohkon alueilla (mm. ylempi otsalohkopoimu, otsalohkon etuosan mediaaliosat ja SMA), pikkuaivoissa, pihtipoimun etu- ja takaosassa, päälaenlohkossa ja takaraivolohkossa. Verkostojen levittäytyminen laajalle eri aivolohkoihin sopii hyvin aikaisempiin löydöksiin, joissa ADHD:ssa on havaittu muutoksia suurissa, monet aivolohkot yhdistävissä valkean aineen rakenteissa. Pienempää FA:aa on havaittu muun muassa rakenteissa, jotka yhdistävät otsa- ja takaraivolohkoja (IFOF), otsa-, ohimo-, päälaki- ja takaraivolohkoja (SLF), ohimo- ja takaraivolohkoja (ILF), ja laajasti kaikkia neljää eri aivolohkoa (*cingulate*; Aoki ym., 2018; Chen ym., 2016; van Ewijk ym., 2012). Verkostojen alueet kuuluvat suurimmaksi osaksi neljään hermoverkostoon, jotka ovat olennaisia ADHD-oireiden kannalta: frontoparietaaliverkostoon, DMN:ään ja visuaaliseen ja somatomotoriseen verkostoon (Cortese ym., 2012).

Tulokset sopivat hyvin aiempaan verkostomenetelmillä saatuun tutkimustietoon ADHD-lasten ja aikuisten heikommasta rakenteellisesta ja toiminnallisesta konnektiivisuudesta. Eräässä tutkimuksessa (Hong ym., 2014) ADHD-lapsilla havaittiin rakenteellisen konnektiivisuuden heikkenemää pitkälti tässä tutkielmassa löydetyn kaltaisessa verkostossa, joka kattoi otsalohkon, takaraivolohkon ja pikkuaivojen alueita, etu- ja takakeskipoimun ja ylemmän päälaenpoimun. Lapsilla heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta on löydetty myös lähinnä otsalohkon alueita sisältävässä verkostossa sekä paikallisesti vasemmanpuoleisella päälaen- otsa- ja takaraivolohkolla (Cao ym., 2013). Myös toiminnallisen konnektiivisuuden heikkenemää on havaittu otsalohkon ja takaraivolohkon alueiden ja pikkuaivojen välillä (Zhan ym., 2017) sekä otsalohkon lateraali- ja mediaalialueita ja päälaenlohkoon alueita sisältävässä verkostossa (Tao ym., 2017). Lisäksi ADHD-lapsilla koko aivojen globaali rakenteellinen konnektiivisuus vaikuttaa olevan heikompaa kuin verrokeilla (Beare ym., 2016; Cao ym., 2013). ADHD-aikuisilla aikaisemmat löydökset konnektiivisuuden muutoksista ovat olleet lapsia paikallisempia. Rakenteellisen konnektiivisuuden heikkenemää on havaittu esimerkiksi takaraivolohkossa ja pikkuaivoissa (Sidlauskaitte ym., 2015), ja nuorilla aikuisilla toiminnallisen konnektiivisuuden paikallista heikkenemää takaraivolohkossa sekä yksittäisissä yhteyksissä orbitofrontaalikorteksin, mantelitumakkeen ja ohimolohkon välillä (Cocchi ym., 2012).

Toisin kuin joissain aiemmissa tutkimuksissa, tässä tutkielmassa ADHD-ryhmällä ei havaittu lainkaan verrokkeja vahvempaa konnektiivisuutta. Aiemmin ADHD-lapsilla on havaittu

vahvempaa rakenteellista konnektiivisuutta laajassa, kaikki aivolohkot kattavassa verkostossa (Beare ym., 2016) ja lähinnä orbitofrontaalialueiden ja aivojuovion välisissä yhteyksissä (Cao ym., 2013). Myös ADHD-aikuisilla on havaittu vahvempaa rakenteellista konnektiivisuutta paikallisesti muun muassa otsa- takaraivo- ja päälaenlohkoon alueilla (Sidlauskaitte ym., 2015) ja nuorilla aikuisilla vahvempaa toiminnallista konnektiivisuutta orbitofrontaalialueiden, takaraivolohkon ja ohimolohkon välillä (Cocchi ym., 2012). Lisäksi yhdessä tutkimuksessa ei löydetty lainkaan rakenteellisen konnektiivisuuden eroja ADHD- ja verrokkilasten välillä (Bos ym., 2017). Ristiriitaisia tuloksia selittänee osittain erilaiset menetelmät eri tutkimuksissa sekä ADHD:n oirekuvan heterogeenisyydestä johtuvat erot tutkimusotoksissa. Eroistaan huolimatta aiemmatkin tutkimukset viittaavat laajoihin konnektiivisuuden muutoksiin ADHD-lapsilla ja aikuisilla. Varmempien päätelmien tekemiseksi tarvitaan kuitenkin vielä paljon lisätutkimusta.

Löydetyt verkostot olivat laajoja ja yhdistivät monia alueita, mikä voi viitata siihen, että ADHD-aikuisten hermostolliset muutokset voivat olla laajempia kuin aiemman tutkimuksen perusteella voisi päätellä. Tulokset lasten globaalien rakenteellisen konnektiivisuuden heikkenemistä ja aikuisten pelkästään paikallisista eroista ovat viitanneet siihen, että aikuisuuden myötä konnektiivisuuden muutokset vähenevät ja muuttuvat paikallisemmiksi. Myös muussa tutkimuksessa ADHD-aikuisilta on johdonmukaisesti löydetty lapsia vähäisempiä muutoksia aivojen rakenteessa ja toiminnassa (Kasperek ym., 2015; Rubia ym., 2014; Frodl & Skokauskas, 2012; Nakao ym., 2011), minkä on ajateltu johtuvan aivojen jonkinasteisesta normalisoitumisesta kehityksen myötä. Tämän tutkielman perusteella myös aikuisten ADHD-oireita voi selittää rakenteellisen konnektiivisuuden muutokset laajoissa verkostoissa.

Rakenteellisen konnektiivisuuden heikkoudet olivat yhteydessä tarkkaamattomuus- ja ylivilkkausoireisiin sekä inhibition puutteeseen tarkkaavuustehtävässä. Myös aiemmissa, samantyyppisiä verkostoja löytäneissä tutkimuksissa heikompi rakenteellinen konnektiivisuus on selittänyt tarkkaamattomuusoireita (Cao ym., 2013) ja heikompa suoriutumista tarkkaavuustehtävässä (Hong ym., 2014). Toisissa tutkimuksissa ADHD-oireet ovat olleet yhteydessä myös vahvempaan rakenteelliseen konnektiivisuuteen. Ylivilkkaus/impulsiivisuusoireet on liitetty vahvempaan rakenteelliseen konnektiivisuuteen orbitofrontaalialueiden ja aivojuovion välillä (Cao ym., 2013) ja toisessa tutkimuksessa ADHD-oireiden kokonaismäärä oli yhteydessä laajalle levittäytyvän verkoston vahvempaan konnektiivisuuteen (Beare ym., 2016). Kumpikaan tämän tutkielman verkostoista ei ollut yhteydessä jatkuvan tarkkaavuuden katkeamiseen tarkkaavuustehtävässä. Tarkkaavuuden katkeamisesta kertovien virheiden lukumäärässä ei tosin ylipäätään ollut eroa ryhmien välillä (Taulukko 1), mikä selittänee myös tämän yhteyden puuttumista.

Verkostojen keskimääräisen konnektiivisuuden lisäksi tässä tutkielmassa tarkasteltiin myös verkostojen yksittäisten yhteyksien konnektiivisuuden yhteyttä ADHD-oireisiin ja tehtäväsuoriutumiseen. Suurin osa yhteyksistä oli yhteydessä tarkkaamattomuusoireisiin, ja vain muutama ylivilkkaus/impulsiivisuusoireisiin. Tyypillisesti aikuisuuteen säilyvät paremmin tarkkaamattomuus- kuin ylivilkkaus/impulsiivisuusoireet (Kessler ym., 2010), joten on mahdollista, että myös niihin liittyvät hermostolliset muutokset ovat aikuisuudessa paremmin nähtävillä. Oireisiin liittyvät yhteydet olivat pääsääntöisesti otsalohkon eri osien välisiä ja niiden yhteyksiä muihin aivojen osiin, kuten takaraivolohkoon ja pikkuaivoihin. Kummassakaan verkostossa yksittäiset yhteydet eivät olleet yhteydessä tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen huolimatta siitä, että toisen verkoston keskimääräinen konnektiivisuus selitti inhibition puutetta tehtävän aikana. Tämä viittaa siihen, että juuri koko verkoston rakenteellisen konnektiivisuuden heikkoudet olivat tehtäväsuoriutumisen kannalta olennaisia, eikä tiettyjen yhteyksien rooli siinä noussut merkitsevän suureksi. Yksittäisistä yhteyksistä saatujen tulosten tarkasteluun tulee kuitenkin suhtautua varauksella, ja niitä tulee tulkita vain suuntaa-antavina. NBS-menetelmässä tulosten tilastollinen merkitsevyys viittaa koko verkoston tilastolliseen merkitsevyyteen, eikä siinä tarkastella yksittäisten yhteyksien ryhmäerojen tilastollista merkitsevyyttä. Yhteydet eivät kuitenkaan edusta satunnaista joukkoa koko aivojen yhteyksistä, sillä ne on poimittu löydetystä verkostoista. Joka tapauksessa tulokset ovat linjassa verkostojen keskimääräisen konnektiivisuuden yhteyksistä ADHD-oireisiin, ja siten ne voivat muun muassa suunnata jatkotutkimusta.

Verkostojen yhteyksistä osa oli frontoparietaaliverkoston alueiden välisiä, mutta valtaosa niistä yhdisti eri hermoverkostoihin kuuluvia alueita. Hermoverkostojen väliset yhteydet olivat suurimmaksi osaksi frontoparietaaliverkoston ja DMN:n välisiä sekä näiden kahden ja aistiverkostojen välisiä. Vastaavia tuloksia on havaittu myös aiemmissa ADHD:n toiminnallisen ja rakenteellisen konnektiivisuuden tutkimuksissa. Frontoparietaaliverkostossa on usein havaittu heikompaa rakenteellista (Cao ym., 2013; Hong ym., 2014) ja toiminnallista konnektiivisuutta (Tao ym., 2017; Zhan ym., 2017) sekä paljon toiminnallisia ja harmaan aineen muutoksia (Cortese ym., 2012; van Ewijk ym., 2012; Frodl & Skokauskas, 2012; Hart ym., 2013; Norman ym., 2016). Frontoparietaaliverkoston ja DMN:n välisen yhteisvaihtelun on ADHD:ssa todettu toimivan poikkeavasti (Castellanos ym., 2008; Hoekzema ym., 2014), ja verkostojen välillä on havaittu heikompaa toiminnallista konnektiivisuutta (Sripada ym., 2014; Tao ym., 2017). Myös frontoparietaaliverkoston ja aistiverkostojen välillä on löydetty heikompaa toiminnallista ja rakenteellista konnektiivisuutta monessa aiemmassa verkostomallein tehdyssä tutkimuksessa (Cao ym., 2013; Hong ym., 2014; Tao ym., 2017; Zhan ym., 2017). Lisäksi DMN:n ja aistiverkostojen alueiden välillä on havaittu aiemmin heikompaa toiminnallista konnektiivisuutta (Sripada ym., 2014; Tao ym., 2017).

Frontoparietaaliverkoston sisäiset ja eri hermoverkostojen väliset rakenteellisen konnektiivisuuden heikkoudet sopivat hyvin ADHD:n oirekuvaan. Muutokset frontoparietaaliverkoston alueiden välillä liittyivät häiriölle tyypillisiin toiminnanohjauksen ongelmiin. Frontoparietaaliverkoston ja DMN:n väliset muutokset taas sopisivat ajatukseen siitä, että DMN häiritsee tehtäväsuuntautuneen toiminnan aikana aktivoituvien verkostojen toimintaa ja siten aiheuttaa tarkkaavuuden häiriintymistä (ks. Rubia ym., 2014). Frontoparietaaliverkoston ja aistiverkostojen väliset konnektiivisuuden heikkoudet taas saattavat olla yhteydessä ADHD:hen joskus liitettyihin ongelmiin aistitiedon käsittelyssä ja yhdistämisessä (ks. Ghanizadeh, 2011). Frontoparietaaliverkoston yhtenä tehtävänä on yhdistää ulkomaailman ärsykeitä sisäisiin representaatioihin (Menon, 2011), ja siten muutokset sen ja aistiverkostojen välillä voivat kertoa ongelmista sisäisten ja ulkoisten ärsykkeiden yhdistämisestä toiminnan ohjaamiseksi. Tämä voi mahdollisesti liittyä sekä ongelmiin inhiboida aistiärsykeitä että ongelmiin poimia toiminnan kannalta mielekästä informaatiota.

Ennalta määritetyt hermoverkostot

Ennalta määritetyissä hermoverkostoissa ADHD-aikuisilla havaittiin verrokkeja heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta ainoastaan vasemmanpuoleisessa DAN:ssä. Verkoston heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta oli myös yhteydessä tarkkaamattomuus- ja ylivilkkaus/impulsiivisuusoireisiin, mutta ei tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen. On hankalaa sanoa, miksei ryhmäeroa havaittu oikeanpuoleisessa DAN:ssä, sillä yleensä verkoston ei ajatella olevan olennaisesti erilainen vasemmalla ja oikealla aivopuoliskolla. Havaittu heikompaa rakenteellista konnektiivisuutta vastaa kuitenkin hyvin aiempaa tutkimusta, jossa verkostoon liitettyssä valkean aineen radassa on havaittu pienempää FA:aa ADHD-aikuisilla ja lapsilla (van Ewijk ym., 2012; ks. Kasperek ym., 2015). Heikompaa konnektiivisuutta liittyy häiriölle tyypillisiin ongelmiin DAN:ään yhdistetyissä toiminnoissa eli tarkkaavuuden säätelyssä ja kohdentamisessa (Vossel ym., 2014). Toiminnallisissa tutkimuksissa sen sijaan on yleensä havaittu DAN:n yliaktiivisuutta ja vahvempaa toiminnallista konnektiivisuutta (Cortese ym., 2012; McCarthy ym., 2013; Sidlauskaitė ym., 2016). DAN:n rakenteellista konnektiivisuutta ADHD:ssa ei ole kirjoittajan tietojen mukaan aiemmin tutkittu suoraan, vaan tulokset perustuvat koko aivojen vokselitason analyysiin tai verkostoon liitetyn valkean radan ROI-analyysiin. Ristiriitaisten tulosten selkeyttämiseksi jatkossa olisi tärkeää tutkia lisää verkoston rakenteellista konnektiivisuutta ja sen yhteyttä alueiden toiminnalliseen konnektiivisuuteen.

DMN:ssä ei havaittu odotettua rakenteellisen konnektiivisuuden eroa ryhmien välillä. Verkostoa on tutkittu ADHD:ssa ehkä kattavimmin, mutta tulokset sen muutoksista ovat vaihtelevia.

Verkostossa on havaittu yliaktiivisuutta ja vahvempaa toiminnallista konnektiivisuutta ADHD-lapsilla ja aikuisilla (Cortese ym., 2012; McCarthy ym., 2013; Sidlauskaite ym., 2016), mutta toisaalta myös heikompaa toiminnallista konnektiivisuutta (Castellanos ym., 2008; Sripada ym., 2014; Tao ym., 2017; Uddin ym., 2008). Myös verkostoon yhdistetyissä valkean aineen radoissa on ADHD-tutkimuksessa havaittu sekä pienempää että suurempaa FA:aa (Aoki ym., 2018; Chen ym., 2016; de Schotten ym., 2011). Aiemmat ristiriitaiset tulokset voivat selittää myös sitä, miksei tässä tutkielmassa tullut esiin ryhmäeroja verkostossa.

Myöskään DMN:n ja DAN:n välisessä konnektiivisuudessa ei havaittu oletettuja ryhmäeroja. Yleisesti ajatellaan, että DMN:n yliaktiivisuus yhdessä tehtäväsuuntautuneen toiminnan aikana aktivoituvien verkostojen aliaktiivisuuden kanssa on yksi ADHD-oireita selittävä tekijä (Rubia ym., 2014), ja DMN:n ja muiden verkostojen välillä on usein havaittu heikentynyttä toiminnallista konnektiivisuutta (Castellanos ym., 2008; Hoekzema ym., 2014; Sripada ym., 2014). Kuitenkin yhdessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin DMN:n toiminnallisia yhteyksiä muihin verkostoihin ei havaittu eroa ADHD- ja verrokkiryhmässä DMN:n ja tarkkaavuusverkostojen välisessä toiminnallisessa konnektiivisuudessa (Sidlauskaite ym., 2016). Useimmiten DMN:n heikentynyt konnektiivisuus muihin verkostoihin on liittynyt muihin kuin DAN:ään, esimerkiksi frontoparietaaliverkostoon ja VAN:ään (Castellanos ym., 2008; Hoekzema ym., 2014; Sripada ym., 2014). Voi siis olla, että juuri DMN:n ja DAN:n välinen toiminta ei ole ADHD-oireiden kannalta olennaisinta.

Ennalta määritettyjen hermoverkostojen hypoteesilähtöiset tulokset ovat suurelta osin linjassa koko aivojen konnektiivisuuden tulosten kanssa. Myöskään koko aivojen konnektiivisuuden verkostoissa ei havaittu yhteyksiä DAN:n ja DMN:n sisällä tai niiden välillä. Vasemmanpuoleisen DAN:n muutoksia ei havaittu koko aivojen konnektiivisuuden verkostoissa siitä syystä, että millään sen alueista ei ollut tilastollisesti ryhmien välillä eroavia yhteyksiä muihin verkostojen alueisiin. Tämä korostaa tarvetta eri menetelmin toteutetuille tutkimuksille ja kertoo erilaisten tutkimusten toisiaan täydentävästä roolista.

Tutkielman rajoitteet

Koko aivojen konnektiivisuuden tuloksia tulkitessa tulee muistaa, etteivät ne yltäneet perinteisen tilastollisen merkitsevyyden ($p < .05$) tasolle. Molempien verkostojen ryhmäerot olivat kuitenkin tilastollisesti lähes merkitseviä. Koko aivot kattavassa, eksploratiivisessa tutkimuksessa myös löyhemmän tilastollisen merkitsevyyden tuloksia voi ajatella mielenkiintoisina ainakin jatkotutkimuksen kannalta, ja löyhempää rajaa onkin joissain vastaavissa tutkimuksissa käytetty (esim. Beare ym., 2016).

Aiemmissa rakenteellisen konnektiivisuuden ADHD-tutkimuksissa on käytetty vaihtelevia menetelmiä. Esimerkiksi hermoratakartoitus (probabilistinen vai deterministinen, DTI vai CSD), alueiden välisten yhteyksien määrittely (painotettu vai painottamaton, painotustapa) ja verkostomenetelmän valinta (NBS vai verkkoteoriaan perustuva analyysi) ovat tutkimuksissa eronneet paljonkin toisistaan. Verkostomalleilla saatuihin tuloksiin vaikuttaa paljolti verkoston alueiden ja niiden välisten yhteyksien määrittely, mutta toistaiseksi yhtenäisiä, parhaiksi havaittuja menetelmiä ei ole olemassa (Fornito ym., 2013). Tässä tutkielmassa pyrittiin valitsemaan menetelmät, joilla rakenteellista konnektiivisuutta hahmotettaisiin mahdollisimman todenmukaisesti mutta vääriä positiivisia tuloksia välttämällä. Hermoratakartoituksena käytettiin determinististä tapaa melko konservatiivisilla asetuksilla, mikä voi johtaa siihen, ettei kaikkia mahdollisia yhteyksiä saatu mallinnettua, mutta toisaalta tuloksia voi pitää melko robustina. Lisäksi valittiin hermokimppujen risteämäkohdat DTI:tä todenmukaisemmin havaitseva CSD-menetelmä (Tournier ym., 2007; Wilkins ym., 2015). Yhteyksiä tarkasteltiin painotettuina, ja toiseksi painokertoimeksi valittiin alueiden tilavuuden huomioon ottava kerroin, mikä on yleensä suotavaa (Fornito ym., 2013). Verkostomenetelmäksi valittiin NBS, jotta saatiin mahdollisimman kattava kuva siitä, minkä alueiden väliset rakenteellisen konnektiivisuuden muutokset ovat ADHD:lle tyypillisiä. Aivoalueet määriteltiin valmiin, usein käytetyn atlaksen avulla tulosten vertailukelpoisuuden varmistamiseksi. Tästä huolimatta tutkielman tulokset olisivat voineet olla kovin erilaiset muunlaisia menetelmiä käyttämällä, mistä kertoo myös tutkielman eri painotusmenetelmillä saadut osittain erilaiset tulokset. Verkostomalleihin perustuvat rakenteellisen konnektiivisuuden tutkimukset ovat vasta alussa, ja parhaista menetelmistä niiden toteuttamiseksi tarvitaan vielä lisää tietoa.

On edelleen epäselvää, kuinka rakenteellinen konnektiivisuus tulisi määrittää ja mitä yhteyksien voimakkuus tarkoittaa aivojen toiminnan kannalta. Toistaiseksi niillä tarkoitetaan useimmiten tiettyjen alueiden välisten yhteyksien FA:aa tai ratayhteyksien määrää, mutta on myös esitetty, ettei yhteyksien voimakkuudesta tai rakenteellisesta konnektiivisuudesta tulisi puhua lainkaan ennen kuin aiheesta on tehty lisää tutkimusta (Jones ym., 2013). Tässä tutkielmassa puhutaan rakenteellisesta konnektiivisuudesta selkeyden vuoksi, mutta tuloksia tulkitessa tulee muistaa menetelmien rajoitteet. Näistä rajoitteista huolimatta rakenteellinen ja toiminnallinen konnektiivisuus on usein yhdistetty toisiinsa (Bullmore & Sporns, 2009; Wang ym., 2015). Tutkielmassa valittiin rakenteellisen konnektiivisuuden mitaksi ratayhteyksien lukumäärä, sillä sen on havaittu olevan FA:aa vahvemmin yhteydessä tiettyjen alueiden väliseen toiminnalliseen konnektiivisuuteen (Huang & Ding, 2016). Tulevaisuudessa olisi tärkeää yhdistää enemmän rakenteellisen ja toiminnallisen konnektiivisuuden tutkimuksia näiden kahden välisen yhteyden selvittämiseksi.

ADHD-tutkimukselle tyypillisiä virhelähteitä ovat koehenkilöiden käyttämä lääkitys ja häiriölle tyypillinen liikkuminen magneettikuvauksen aikana. Tässä tutkielmassa lähes kaikki ADHD-ryhmän koehenkilöt käyttivät häiriön oireisiin määrättyä lääkitystä. Pitkäaikaisen lääkityksen on useimmiten havaittu vähentävän ADHD:hen liittyviä muutoksia sekä harmaan aineen tilavuudessa (Frodl & Skokauskas, 2012; Nakao, 2011; mutta ks. esim. Nakao ym., 2016) että aivojen toiminnassa (Hart ym., 2013), ja siten lääkitys tässäkin tutkielmassa pidemminkin vähentänee eroja ryhmien välillä kuin lisää niitä. Koehenkilöiden liikehinnän magneettikuvauksen aikana taas on esitetty vaikuttavan diffuusiopainotteisen kuvantamisen onnistumiseen, ja siksi sen huomioon ottaminen on erityisen tärkeää ylivilkkaudesta kärsivillä koehenkilöryhmillä (ks. esim. Aoki ym., 2018). Tässä tutkielmassa ryhmien välillä ei ollut eroa liikehinnässä kuvauksen aikana.

Lopuksi, tutkielman verrokkiryhmä oli pienehkö. Suuremmat ryhmät tuottaisivat luotettavampia tuloksia, mutta usein aivotutkimuksessa sellaisten käytännön järjestäminen on hankalaa. Verrokkiryhmän pientä kokoa pyrittiin kompensoimaan ryhmien samankaltaistamisella jo rekrytointivaiheessa. Lisäksi kaikissa tilastollisissa analyyseissä otettiin huomioon koehenkilöiden ikä, sukupuoli ja viitteellinen älykkyyssosamäärä.

Tämä tutkielma on kirjoittajan tietojen mukaan ensimmäinen kerta, kun ADHD-aikuisten aivojen rakenteellista konnektiivisuutta tutkitaan vastaavilla menetelmillä. Tämä vaikeuttaa tulosten vertailua aiempiin löydöksiin, mutta toisaalta tuo uuden näkökulman ADHD-aikuisten hermostollisten muutosten tutkimukseen.

Johtopäätökset

Tämän tutkielman perusteella aikuisten ADHD:n taustalla on rakenteellisen konnektiivisuuden heikkenemää laajoissa, useita eri aivolohkoja yhdistävissä verkostoissa ja häiriölle tyypillisiin vaikeuksiin liittyvissä hermoverkostoissa. Esiin nousivat erityisesti DAN:n ja frontoparietaaliverkoston sisäisen sekä frontoparietaaliverkoston, DMN:n, visuaalisen ja somatomotorisen verkoston välisen konnektiivisuuden heikkoudet. Heikko konnektiivisuus selittää tarkkaamattomuus- ja ylivilkkaus/impulsiivisuusoireiden vaikeusastetta ja vaikuttaa tarkkaavuutta vaativassa tehtävässä suoriutumiseen. Tulokset haastavat joskus esitettyä käsitystä ADHD:n hermostollisten muutosten normalisoitumisesta aikuistumisen myötä. Päinvastoin, tämän tutkielman perusteella laajat hermostolliset muutokset ovat myös aikuisten ADHD:n taustalla. Monimutkaisten, useiden alueiden välisen konnektiivisuuden muutoksia tulisi tutkia lisää etenkin ADHD-aikuisilla, ja tutkielman perusteella verkostomenetelmät vaikuttavat soveltuvan tähän hyvin. Lisäksi tutkielman perusteella hermoverkostojen taustalla olevan rakenteellisen konnektiivisuuden tutkiminen voisi selvittää niissä esiintyvien muutosten roolia aikuisten ADHD:ssa.

Lähteet

- Alexander, D. C., Barker, G. J. & Arridge, S. R. (2002). Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48, 331–340.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V* (5. painos). Arlington, Virginia, Yhdysvallat: American Psychiatric Association.
- Aoki, Y., Cortese, S. & Castellanos, F. X. (2018). Research review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: Meta-analyses and reflections on head motion. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59, 193–202.
- Auriat, A. M., Borich, M. R., Snow, N. J., Wadden, K. P. & Boyd, L. A. (2015). Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *NeuroImage: Clinical*, 7, 771–781.
- Axelrod, B. N. (2002). Validity of the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence and other very short forms of estimating intellectual functioning. *Assessment*, 9, 17–23.
- Bastiani, M., Shah, N. J., Goebel, R. & Roebroek, A. (2012). Human cortical connectome reconstruction from diffusion weighted MRI: the effect of tractography algorithm. *NeuroImage*, 62, 1732–1749.
- Beare, R., Adamson, C., Bellgrove, M. A., Vilgis, V., Vance, A., Seal, M. L. & Silk, T. J. (2016). Altered structural connectivity in ADHD: A network based analysis. *Brain Imaging and Behavior*, 11, 846.
- Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57, 289–300.
- Berry, K. J., Johnston, J. E. & Mielke, Jr., P. W. (2018). *The measurement of association. A permutation statistical approach*. Sveitsi: Springer Nature.
- Le Bihan, D., Mangin, J.-F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N. & Chabriet, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13, 534–546.

- Bos, D. J., Oranje, B., Achterberg, M., Vlaskamp, C., Ambrosino, S., de Reus, M. A., van den Heuvel, M. P., Rombouts, S. A. R. B. & Durston, S. (2017). Structural and functional connectivity in children and adolescents with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58, 810–818.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38.
- Bullmore, E. & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 186–98.
- Bush, K., Kivlahan, D. R., McDonell, M. B., Fihn, S. D. & Bradley, K. A. for the Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP) (1998). The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1789–1795.
- Cao, Q., Shu, N., An, L., Wang, P., Sun, L., Xia, M.-R., Wang, J.-H., Gong, G.-L., Zang, Y.-F., Wang, Y.-F. & He, Y. (2013). Probabilistic diffusion tractography and graph theory analysis reveal abnormal white matter structural connectivity networks in drug-naïve boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Neuroscience*, 33, 10676–10687.
- Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., Shaw, D., Shehzad, Z., Di Martino, A., Biswal, B., Sonuga-Barke, E. J., Rotrosen, J., Adler, L. A., Milham, M. P (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 332–7.
- Chen, L., Hu, X., Ouyang, L., He, N., Liao, Y., Liu, Q., Zhou, M., Wu, M., Huang, X. & Gong, Q. (2016). A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 838–847.
- Chen, Q., Brikell, I., Lichtenstein, P., Serlachius, E., Kuja-Halkola, R., Sandin, S. & Larsson, H. (2017). Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58, 231–239.
- Cocchi, L., Bramati, I. E., Zalesky, A., Furukawa, E., Fontenelle, L. F., Moll, J., Tripp, G. & Mattos, P. (2012). Altered functional brain connectivity in a non-clinical sample of young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience* 32, 17753–17761.

- Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A. & Klaric, J. (2003). Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31, 555–562.
- Corbisiero, S., Mörstedt B., Bitto, H. & Stieglitz R. (2017). Emotional dysregulation in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder - validity, predictability, severity, and comorbidity. *Journal of Clinical Psychology*, 73, 99–112.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaude, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P. & Castellanos, F. X. (2012). Towards systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 169, 1038–1055.
- Epstein, J. N., Conners, K., Sitarenios, G. & Erhardt, D. (1998). Continuous performance test results of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 155–168.
- van Ewijk, H., Heslenfeld, D. J., Zwiers, M. P., Buitelaar, J. K. & Oosterlaan, J. (2012). Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 1093–1106.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A. & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313–1323.
- Faraone, S. V., Biederman, J. & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36, 159–165.
- Fornito, A., Zalesky, A. & Breakspear, M. (2013). Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls. *NeuroImage*, 80, 426–444.
- Franz, A. P., Bolat, G. U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I. S., Silveira, R. C., Procianny, R. S., Rohde, L. A. & Moreira-Maia, C. R. (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. *Pediatrics*, 141, e20171645.
- Frodl, T. & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125, 114–126.
- Gallo, E. F. & Posner, J. (2016). Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry*, 3, 555–567.

- Ghanizadeh, A. (2011). Sensory processing problems in children with ADHD, a systematic review. *Psychiatry Investigation*, 8, 89–94.
- Giedd, J. N., Raznahan, A., Alexander-Bloch, A., Schmitt, E., Gogtay, N. & Rapoport, J. L. (2014). Child psychiatry branch of the national institute of mental health longitudinal structural magnetic resonance imaging study of human brain development. *Neuropsychopharmacology*, 40, 43–49.
- Gong, G., Rosa-Neto, P., Carbonell, F., Chen, Z. J., He, Y. & Evans A. C. (2009). Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network. *Journal of Neuroscience*, 29, 15684–15693.
- Grane V. A., Endestad T., Pinto A. F. & Solbakk, A.-K. (2014). Attentional control and subjective executive function in treatment-naïve adults with attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS ONE*, 9, e115227.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J. & Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*, 6, e159.
- Han, J.-Y., Kwon, H.-J., Ha, M., Paik, K.-C., Lim, M.-H., Gyu Lee, S., Yoo, S.-J. & Kim, E. (2015). The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Research*, 225, 164–168.
- Hart, H., Radua, J., Mataix, D. & Rubia, K. (2013). Meta-analysis of fMRI studies of inhibition and attention in ADHD: exploring task-specific, stimulant medication and age effects. *JAMA Psychiatry*, 70, 185–98.
- van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Kahn, R. S. & Hulshoff Pol, H. E. (2009). Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Human Brain Mapping*, 30, 3127–3141.
- Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte Fernández, V., Bosch, R., Soliva, J. C., Rovira, M., Bulbena, A., Tobeña, A., Casas, M. & Villaroya, O. (2014). An independent components and functional connectivity analysis of resting state fMRI data points to neural network dysregulation in adult ADHD. *Human Brain Mapping*, 35, 1261–1272.
- Hong, S.-B., Zalesky, A., Fornito, A., Park, S., Yang, Y.-H., Park, M.-H., Song, I.-C., Sohn, C.-H., Shin, M.-S., Kim, B.-N., Cho, S.-C., Han, D. H., Cheong, J. H. & Kim, J.-W. (2014). Connectomic disturbances in attention-deficit/hyperactivity disorder: a whole-brain tractography analysis. *Biological Psychiatry*, 76, 656–663.

- Huang, H. & Ding, M. (2016). Linking functional connectivity and structural connectivity quantitatively: a comparison of methods. *Brain Connectivity*, 6, 99–108.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K. & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 34, 2747–2766.
- Joelsson, P., Chudal, R., Talati, A., Suominen, A., Brown, A. S. & Sourander, A. (2016). Prenatal smoking exposure and neuropsychiatric comorbidity of ADHD: a Finnish nationwide population-based cohort study. *BMC Psychiatry*, 16, 306.
- Jones, D. K. (2008). Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*, 44, 936–952.
- Jones, D. K., Knösche, T. R., Turner, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 73, 239–254.
- Kasperek, T., Theiner, P. & Filova, A. (2015). Neurobiology of ADHD from childhood to adulthood: findings of imaging methods. *Journal of Attention Disorders*, 19, 931–943.
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B. & Walters, E.E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *Psychological Medicine*, 35, 245–256.
- Kessler, R. C., Green, J. G., Adler, L. A., Barkley, R. A., Chatterji, S., Faraone, S. V., Finkelstein, M., Greenhill, L. L., Gruber, M. J., Jewell, M., Russo, L. J., Sampson, N. A. & van Brunt, D. L. (2010). Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Archives of General Psychiatry*, 67, 1168–1178.
- Klein, G. R., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A. R., Belsky, E. R., Hutchison, J. A., Lashua-Shriftman, E. & Castellanos, F. X. (2012). Clinical and functional outcome of childhood ADHD 33 years later. *Archives of General Psychiatry*, 69, 1295–1303.
- Leemans, A., Jeurissen, B., Sijbers, J. & Jones, D. K. (2009a). *ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data*. In: 17th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, s. 3537, Hawaii, Yhdysvallat.
- Leemans, A. & Jones, D. K. (2009b). The b-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61, 1336–1349.

- Li, J., Olsen, J., Vestergaard, M. & Obel, C. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring following prenatal maternal bereavement: a nationwide follow-up study in Denmark. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, 747–753.
- Li, Y., Liu, Y., Li, J., Qin, W., Li, K., Yu, C. & Jiang, T. (2009). Brain anatomical network and intelligence. *PLoS Computational Biology*, 5, e1000395.
- Liston, C., Cohen, M. M., Teslovich, T., Levenson, D. & Casey, B. J. (2011). Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: pathway to disease or pathological end point? *Biological Psychiatry*, 69, 1168–1177.
- Losier, B. J., McGrath, P. J. & Klein, R. M. (1996). Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 971–987.
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S. & Tannock, R. (2005). A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44, 377–384.
- Mayer, A. R., Franco, A. R., Ling, J. & Cañive, J. M. (2007). Assessment and quantification of head motion in neuropsychiatric functional imaging research as applied to schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 839–845.
- McCarthy, H., Skokauskas, N., Mulligan, A., Donohoe, G., Mullins, D., Kelly, J., Johnson, K., Fagan, A., Gill, M., Meaney, J. & Frodl, T. (2013). Attention network hypoconnectivity with default and affective network hyperconnectivity in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood. *JAMA Psychiatry*, 70, 1329–1337.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15, 483–506.
- Mueller, S. T. & Piper, B. J. (2014). The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL test battery. *Journal of Neuroscientific Methods*, 30, 250–259.
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K. & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*, 168, 1154–1163.
- Norman, L. J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J. & Rubia, K. (2016). Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73, 815–825.

- Nygaard, E., Slinning, K., Moe, V. & Walhovd, K. B. (2016). Behavior and attention problems in eight-year-old children with prenatal opiate and poly-substance exposure: a longitudinal study. *Plos One*, 11, e0158054.
- Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A. & Rohde, L. A. (2015). Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56, 345–365.
- Reijmer, Y. D., Leemans, A., Heringa, S. M., Wielaard, I., Jeurissen, B., Koek, H. L. & Biessels, G. J. (2012). Improved sensitivity to cerebral white matter abnormalities in Alzheimer's disease with spherical deconvolution based tractography. *PlosOne*, 7, e44074.
- Riccio, C. A. & Reynolds, C. R. (2001). Continuous performance tests are sensitive to ADHD in adults but lack specificity. A review and critique for differential diagnosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 931, 113–139.
- Roth, R. M., Isquith, P. K. & Gioia, G. A. (2005). *Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A)*. Florida, Yhdysvallat: Psychological Assessment Resources.
- Rubia, K., Alegria, A. & Brinson, H. (2014) Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14, 519–538.
- Salokangas, R. K., Poutanen, O. & Stengård, E. (1995). Screening for depression in primary care. Development and validation of the Depression scale, a screening instrument for depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92, 10–16.
- de Schotten, M. T., Dell'Acqua, F., Forkel, S. J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D. G. M. & Catani, M. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nature Neuroscience*, 14, 1245–1246.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L. & Greicius, M., D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience*, 27, 2349–2356.
- Sidlauskaite, J., Caeyenberghs, K., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H. & Wiersma, J. R. (2015). Whole-brain structural topology in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: preserved global – disturbed local network organization. *NeuroImage: Clinical*, 9, 506–512.
- Sidlauskaite, J., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H. & Wieresma, J. R. (2016). Altered intrinsic organisation of brain networks implicated in attentional processes in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state study of attention, default mode and

salience network connectivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266, 349–357.

- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A. & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 194, 204–211.
- Solberg, B. S., Halmøy, A., Engeland, A., Igland, J., Haavik, J. & Klungsøyr, K. (2018). Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137, 176–186.
- Sripada, C., Kessler, D., Fang, Y., Welsh, R. C., Prem Kumar K. & Angstadt, M. (2014). Disrupted network architecture of the resting brain in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 35, 4693–705.
- Tao, J., Jiang, X., Wang, X., Liu, H., Qian, A., Yang, C., Chen, H., Li, J., Ye, Q., Wang, J. & Wang, M. (2017). Disrupted control-related functional brain networks in drug-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 246.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (2012). *Psykiatrian luokituskäsikirja. Suomalainen tautiluokitus ICD-10:n psykiatriaan liittyvät diagnoosit. Luokitukset, termistöt ja tilasto-ohjeet 1/2012*, toinen painos. Tampere, Suomi: Juvenes Print Oy.
- Thapar, A. & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 387, 1240–1250.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E. & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135, e1001.
- Tournier, J., Calamante, F. & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35, 1459–1472.
- Tournier, J., Calamante, F. & Connelly, A. (2013). Determination of the appropriate b value and number of gradient directions for high-angular-resolution diffusion-weighted imaging. *NMR in Biomedicine*, 26, 1775–1786.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D. F., Crivello, F., Etard, O. N. D., Delcroix, N., Mazoyer, B. & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15, 273–89.

- Uddin, L. Q., Kelly, A. M. C., Biswal, B. B., Margulies, D. S., Shehzad, Z., Shaw, D., Ghaffari, M., Rotrosen, J., Adler, L. A., Castellanos, F. X. & Milham, M. P. (2008). Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *Journal of Neuroscience Methods*, 169, 249–5474.
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E. & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 1361–1369.
- Vossel, S., Geng, J. J. & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist*, 20, 150–159.
- Wang, Z., Dai, Z., Gong, G., Zhou, C. & He, Y. (2015). Understanding structural-functional relationships in the human brain: a large-scale network perspective. *Neuroscientist*, 21, 290–305.
- Wechsler D. (2005). *WAIS-III-käsikirja*. Helsinki, Suomi: Psykologien Kustannus Oy.
- Wilkins, B., Lee, N., Gajawelli, N., Law, M. & Leporé, N. (2015). Fiber estimation and tractography in diffusion MRI: Development of simulated brain images and comparison of multi-fiber analysis methods at clinical b-values. *NeuroImage*, 190, 341–356.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V. & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57, 1336–134.
- Wu, J., Xiao, H., Sun, H., Zou, L. & Zhu, L. (2012). Role of dopamine receptors in ADHD: A systematic meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 45, 605–620.
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zollei, L., Fischl, B., Liu, H. & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106, 1125–1165.
- Zalesky, A., Fornito, A. & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, 53, 1197–1207.
- Zhan, C., Liu, Y., Wu, K., Gao, Y. & Li, X. (2017). Structural and functional abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A focus on subgenual anterior cingulate cortex. *Brain Connectivity*, 7, 106–114.

Liitteet

Liite 1. Koehenkilöiden liikkumisen määrä diffuusiopainotteisen magneettikuvauksen aikana, keskiarvot ja keskihajonnat (sulkeissa) ryhmittäin.

Liikkeen määrä	ADHD	Verrokki	<i>t</i> (55)	<i>p</i>
Täysi rotaatio (mm)				
alas-ylös	0,38 (0,47)	0,38 (0,64)	0,00	.97
oikea-vasen	0,23 (0,22)	0,15 (0,13)	1,32	.19
etu-taka	0,13 (0,13)	0,11 (0,11)	0,37	.71
Suhteellinen rotaatio (mm)				
alas-ylös	0,27 (0,24)	0,27 (0,38)	0,00	.97
oikea-vasen	0,15 (0,15)	0,11 (0,06)	1,25	.22
etu-taka	0,10 (0,10)	0,09 (0,07)	0,38	.70
Täysi translaatio (astetta)				
alas-ylös	0,13 (0,12)	0,09 (0,04)	1,23	.22
oikea-vasen	0,34 (0,17)	0,36 (0,12)	0,52	.60
etu-taka	0,33 (0,25)	0,30 (0,36)	0,26	.80
Suhteellinen translaatio (astetta)				
alas-ylös	0,10 (0,10)	0,07 (0,04)	1,18	.24
oikea-vasen	0,17 (0,10)	0,17 (0,04)	0,00	.99
etu-taka	0,23 (0,22)	0,21 (0,29)	0,30	.76

Liite 2. Ratayhteyksien lukumäärällä painotetun verkoston yhteyksien voimakkuuksien keskiarvot ja keskihajonnat (sulkeissa) ryhmittäin.

Yhteys	ADHD	Verrokki	t(55)
Otsalohkon ylin poimu O ↔ Mediaalinen ylin otsalohkokuori O	4,23 (4,13)	10,39 (12,59)	-2,93
SMA O ↔ Pihtipoimun etuosa O	2,38 (2,95)	5,44 (7,79)	-2,63
Pihtipoimun etuosa O ↔ Pihtipoimun takaosa V	3,49 (4,39)	9,00 (12,20)	-2,68
Pihtipoimun etuosa O ↔ G. calcarinus O	1,56 (2,68)	6,33 (10,62)	-2,62
Pihtipoimun keskiosa O ↔ G. calcarinus O	1,00 (2,03)	2,67 (3,14)	-2,60
Mediaalinen ylin otsalohkokuori V ↔ G. cuneus O	0,08 (0,27)	0,50 (1,04)	-2,59
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ G. cuneus O	0,15 (0,54)	1,22 (1,67)	-4,02
Pihtipoimun keskiosa V ↔ Päälaenlohkon ylin poimu O	0,03 (0,16)	0,39 (0,61)	-3,80
G. cuneus O ↔ Päälaenlohkon ylin poimu O	0	0,17 (0,38)	-3,03
Mediaalinen ylin otsalohkokuori V ↔ Lobulus paracentralis O	0,15 (0,54)	0,78 (1,00)	-3,24
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ Lobulus paracentralis O	0,41 (1,12)	2,28 (3,46)	-4,04
Pihtipoimun etuosa O ↔ Lobulus paracentralis O	0,54 (1,00)	2,22 (2,88)	-3,88
Otsalohkon ylin poimu O ↔ Pikkuaiivot crus II O	0,56 (0,94)	2,44 (4,62)	-3,24
Pihtipoimun keskiosa V ↔ Pikkuaiivot 4 & 5 O	0	0,11 (0,32)	-2,61
Pikkuaiivot 4 & 5 O ↔ Pikkuaiivot 6 O	1,97 (2,52)	3,89 (4,36)	-2,74
Pikkuaiivot crus II O ↔ Aivomato 10	0,05 (0,22)	0,44 (0,78)	-2,64

0 = ei yhteyttä, O = oikea, V = vasen, G = gyrus

Liite 3. Ratayhteyksien lukumäärällä painotetun verkoston yhteyksien voimakkuuksien korrelaatiot ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen.

Yhteys	ADHD-oireet		CPT-virheet	
	Tark,	YV/Imp.	Painallus	Poisjättö
Otsalohkon ylin poimu O ↔ Mediaalinen ylin otsalohkokuori O	-.35*	-.08	-.25	.17
SMA O ↔ Pihtipoimun etuosa O	-.28*	-.18	-.13	-.02
Pihtipoimun etuosa O ↔ Pihtipoimun takaosa V	-.20	-.19	-.14	-.08
Pihtipoimun etuosa O ↔ G. calcarinus O	-.23	-.18	-.19	-.04
Pihtipoimun keskiosa O ↔ G. calcarinus O	-.18	-.32*	-.18	.04
Mediaalinen ylin otsalohkokuori V ↔ G. cuneus O	-.30*	-.32*	-.18	.14
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ G. cuneus O	-.53***	-.48***	-.26	.03
Pihtipoimun keskiosa V ↔ Päälaenlohkon ylin poimu O	-.42**	-.26	-.35*	.03
G. cuneus O ↔ Päälaenlohkon ylin poimu O	-.23	-.08	-.26	.02
Mediaalinen ylin otsalohkokuori V ↔ Lobulus paracentralis O	-.36**	-.27*	-.16	-.12
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ Lobulus paracentralis O	-.39**	-.37**	-.15	.15
Pihtipoimun etuosa O ↔ Lobulus paracentralis O	-.10	-.09	-.11	.26
Otsalohkon ylin poimu O ↔ Pikkuaiivot crus II O	-.33*	-.28*	-.12	.10
Pihtipoimun keskiosa V ↔ Pikkuaiivot 4 & 5 O	-.33*	-.28*	-.14	.14
Pikkuaiivot 4 & 5 O ↔ Pikkuaiivot 6 O	-.28*	-.14	-.34*	-.18
Pikkuaiivot crus II O ↔ Aivomato 10	.02	-.08	-.25	.03

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

Tummennettuna FDR-korjauksen tasolla $p < .05$ kestävät korrelaatiot.

Tark. = tarkkaamattomuus, YV/Imp. = ylivilkkaus/impulsiivisuus, O = oikea, V = vasen, G = gyrus

Liite 4. Tiheyspainokertoimella painotetun verkoston yhteyksien voimakkuuksien keskiarvot ja keskihajonnat (sulkeissa) ryhmittäin.

Yhteys	ADHD	Verrokki	t(55)
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ G. cuneus O	$1,84 \times 10^{-7}$ ($6,51 \times 10^{-7}$)	$1,37 \times 10^{-6}$ ($1,33 \times 10^{-6}$)	-4,79
Pihtipoimun keskiosa V ↔ Päälaenlohkon ylin poimu O	$1,21 \times 10^{-7}$ ($7,56 \times 10^{-7}$)	$1,37 \times 10^{-6}$ ($2,10 \times 10^{-6}$)	-3,77
G. cuneus O ↔ Päälaenlohkon ylin poimu O	0	$6,81 \times 10^{-7}$ ($1,83 \times 10^{-6}$)	-2,67
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ Lobulus paracentralis V	$1,94 \times 10^{-6}$ ($2,70 \times 10^{-6}$)	$4,28 \times 10^{-6}$ ($2,90 \times 10^{-6}$)	-3,21
Mediaalinen ylin otsalohkokuori V ↔ Lobulus paracentralis O	$4,38 \times 10^{-7}$ ($1,37 \times 10^{-6}$)	$2,73 \times 10^{-6}$ ($3,00 \times 10^{-6}$)	-3,90
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ Lobulus paracentralis O	$8,80 \times 10^{-7}$ ($1,82 \times 10^{-6}$)	$2,82 \times 10^{-6}$ ($3,07 \times 10^{-6}$)	-4,12
Pihtipoimun keskiosa V ↔ Pikkuaiivot 4 & 5 O	0	$5,25 \times 10^{-7}$ ($1,53 \times 10^{-6}$)	-2,60
Ohimolohkon kärjen alaosa O ↔ Pikkuaiivot 4 & 5 O	$1,13 \times 10^{-6}$ ($3,02 \times 10^{-6}$)	$4,01 \times 10^{-6}$ ($4,73 \times 10^{-6}$)	-2,76

0 = ei yhteyttä, O = oikea, V = vasen, G = gyri

Liite 5. *Tiheyspainokertoimella painotetun verkoston yhteyksien voimakkuuksien korrelaatiot ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen.*

Yhteys	ADHD-oireet		CPT-virheet	
	Tark.	YV/Imp.	Painallus	Poisjättö
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ G. cuneus O	-.52***	-.48***	-.24	.07
Pihtipoimun keskiosa V ↔ Päälaenlohkon ylin poimu O	-.42**	-.24	-.34*	.03
G. cuneus O ↔ Päälaenlohkon ylin poimu O	-.23	-.08	-.26	.02
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ Lobulus paracentralis V	-.32*	-.32*	-.18	-.06
Mediaalinen ylin otsalohkokuori V ↔ Lobulus paracentralis O	-.38**	-.29*	-.17	-.11
Mediaalinen ylin otsalohkokuori O ↔ Lobulus paracentralis O	-.38**	-.33*	-.11	-.14
Pihtipoimun keskiosa V ↔ Pikkuaiivot 4 & 5 O	-.33*	-.28*	-.14	-.14
Ohimolohkon karjen alaosa O ↔ Pikkuaiivot 4 & 5 O	-.34*	-.27	-.10	.06

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

Tummennettuna FDR-korjauksen tasolla $p < .05$ kestävät korrelaatiot.

Tark. = tarkkaamattomuus, YV/Imp. = ylivilkkaus/impulsiivisuus, O = oikea, V = vasen, G = gyrus

Liite 6. Tiheyspainokertoimella painotettujen ennalta määritettyjen hermoverkostojen konnektiivisuuden keskiarvot ja keskihajonnat (sulkeissa) ryhmittäin.

	DMN		DAN		DMN – DAN	
	Vasen	Oikea	Vasen	Oikea	Vasen	Oikea
ADHD	$2,17 \times 10^{-6}$ ($1,82 \times 10^{-6}$)	$1,87 \times 10^{-6}$ ($2,16 \times 10^{-6}$)	$9,76 \times 10^{-7}$ ($7,22 \times 10^{-7}$)	$1,12 \times 10^{-6}$ ($8,61 \times 10^{-7}$)	$1,61 \times 10^{-7}$ ($2,56 \times 10^{-7}$)	$2,86 \times 10^{-7}$ ($4,31 \times 10^{-7}$)
Verrokki	$2,27 \times 10^{-6}$ ($1,96 \times 10^{-6}$)	$2,85 \times 10^{-6}$ ($2,24 \times 10^{-6}$)	$2,03 \times 10^{-6}$ ($1,06 \times 10^{-6}$)	$1,34 \times 10^{-6}$ ($1,05 \times 10^{-6}$)	$3,11 \times 10^{-7}$ ($4,11 \times 10^{-7}$)	$2,45 \times 10^{-7}$ ($3,08 \times 10^{-7}$)
$t(55)$	-0,01	-2,08	-4,16	-1,36	1,99	0,44
p	.99	.04	< .001	.18	.05	.67

Tummennettuna FDR-korjauksen tasolla $p < .05$ kestävä ryhmäero.

Liite 7. Tiheyspainokertoimella painotettujen ennalta määritettyjen hermoverkostojen konnektiivisuuden korrelaatiot ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen.

	DMN		DAN		DMN – DAN	
	Vasen	Oikea	Vasen	Oikea	Vasen	Oikea
ADHD-oireet						
Tarkkaamattomuus	-.10	-.08	-.35*	-.06	-.003	.16
Ylivilkkaus/ impulsiivisuus	.04	-.13	-.31*	-.15	-.13	.06
CPT-virheet						
Painallus	-.18	.15	-.13	.21	-.15	-.001
Poisjättö	-.26	-.07	.01	-.27	-.07	-.03

* $p < .05$

Tummennettuna FDR-korjauksen tasolla $p < .05$ kestävät korrelaatiot.

Liite 8. Ratayhteyksien lukumäärällä painotettujen ennalta määritettyjen hermoverkostojen konnektiivisuuden keskiarvot ja keskihajonnat (sulkeissa) ryhmittäin.

	DMN		DAN		DMN – DAN	
	Vasen	Oikea	Vasen	Oikea	Vasen	Oikea
ADHD	2,59 (5,90)	1,41 (2,41)	0,82 (1,11)	0,93 (1,03)	0,14 (0,28)	0,15 (0,24)
Verrokki	3,50 (5,63)	1,89 (2,30)	1,39 (1,25)	1,17 (1,78)	0,31 (0,59)	0,14 (0,24)
$t(55)$	-0,53	-1,12	-1,70	-1,05	-1,63	0,19
p	.60	.27	.10	.30	.11	.85

Liite 9. Ratayhteyksien lukumäärällä painotettujen ennalta määritettyjen hermoverkostojen konnektiivisuuden korrelaatiot ADHD-oireisiin ja tarkkaavuustehtävässä suoriutumiseen.

	DMN		DAN		DMN – DAN	
	Vasen	Oikea	Vasen	Oikea	Vasen	Oikea
ADHD-oireet						
Tarkkaamattomuus	-.13	-.01	.19	.07	-.14	.14
Ylivilkkaus/ impulsiivisuus	-.20	.04	-.003	-.01	-.10	.04
CPT-virheet						
Painallus	.07	.06	.15	.04	-.15	-.10
Poisjättö	.02	-.11	-.16	-.05	0.3	-.24